Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY
589.05
CE
v.57
cop.2

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Erste Abteilung. 57. Band.

Originale.

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

CENTRALBLATT
für
Bakteriologie, Parasitenkunde
und Infektionskrankheiten.

In Verbindung mit

Geh. Med.-Rat Professor Dr. Loeffler
in Greifswald,

Geh. Med.-Rat Professor Dr. R. Pfeiffer
in Breslau

und

Geh. Reg.-Rat Professor Dr. M. Braun
in Königsberg

herausgegeben von

Prof. Dr. Oscar Uhlworm in Berlin.

Erste Abteilung. 57. Band.

Medizinisch-hygienische Bakteriologie und tierische Parasitenkunde.

Originale.

Mit 10 Tafeln und 40 Abbildungen im Texte.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1911.

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

589.05
CE

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 1.

v. 57 Ausgegeben am 17. Dezember 1910.
Cop. 2

Nachdruck verboten.

Ueber Nitritbildung durch Bakterien.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer.)]

Von **Erich Pelz**, Med.-Praktikant am Hygienischen Institut Breslau.

In der zweiten Hälfte des Jahres 1909 erschien eine Mitteilung von Emmerich über seine Erfahrungen während der Petersburger Cholera-epidemie. Ganz besonders interessierte daran die Anschauung über das Zustandekommen der Erkrankung. Es ist eine schon lange bekannte Eigenschaft der Choleravibrionen, bei ihrem Wachstum Sauerstoff zu verbrauchen, also reduzierend zu wirken. Finden sie z. B. irgendwo Nitrate in reichlichen Mengen, wie sie gewöhnlich im Darmkanal unter den aufgenommenen Nahrungsbestandteilen vorhanden sind, so reduzieren sie nach Emmerich diese Nitrate zu Nitriten. Dabei wird nun die salpetrige Säure aus ihrer Verbindung frei, indem sie durch die gleichzeitig gebildete Milchsäure verdrängt wird. Sie übt jetzt, sobald sie in größeren Mengen frei ist, ihre toxische Wirkung aus, es kommt das bekannte Bild der Nitritvergiftung zustande. Es wird also hier der Reduktion durch die Choleravibrionen und insbesondere der Bildung von Nitriten eine außerordentliche Bedeutung beigemessen, die es gerechtfertigt erscheinen ließ, einmal zu sehen, wie weit überhaupt solch reduzierende Eigenschaften im Bakterienreiche verbreitet sind, ob sie nicht ebenso wie den Choleravibrionen auch vielen anderen Bakterien, vorzüglich den Erregern gewisser pathologischer Darmprozesse zukommen, und insbesondere, ob bei salpeterhaltigem Nährmaterial die Reduktion zur Anhäufung größerer Mengen von Nitrit führt. Es genügte natürlich dazu nicht, festzustellen, daß überhaupt Nitrit gebildet wurde, sondern man mußte auch ungefähr die gebildeten Mengen kennen, einerseits um Vergleiche anzustellen, andererseits um Schlüsse bezüglich der Möglichkeit toxischer Wirkungen zu ziehen. Wie erwähnt, ist es von den Choleravibrionen schon lange bekannt, daß sie reduzierend wirken. Petri schreibt 1889, daß die Cholerarotreaktion auf diese Eigenschaft zurückzuführen ist, indem die Vibrionen die in jedem Nährboden enthaltenen Spuren von Nitrat zu Nitrit reduzieren. Auf diese bekannten Tatsachen stützte sich Emmerich, als er schon 1893 zum ersten Male die Cholera für eine Nitritvergiftung erklärte. Auf seine Anregung beschäftigte sich in der nächsten Zeit Hellin genauer mit den Vorgängen und prüfte auch schon quantitativ mit Hilfe des Griessschen Reagens. Wenn er zu den gebräuchlichen Nährböden (Lackmusmolke, Bouillon, Pepton) bestimmte Mengen Salpeter zusetzte, z. B. 0,01 g, so fand er schon nach 4 Stunden salpetrigsaures Natrium, in dem besonderen Falle 0,00125, in anderen Versuchen nach 24 Stunden 0,004, 0,005 und 0,0015 g. Ließ er die Vibrionen erst im Nährboden wachsen und setzte den Salpeter später zu, so ging die Reduktion schneller und stärker von statten. Auch fand er einen Unterschied zwischen virulenten und nicht virulenten Stämmen. Bei der

328937

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gleichen Menge zugesetzten Salpeters hatten die nicht virulenten Stämme am 8. Tage erst 0,005 g Nitrit gebildet, während die virulenten schon nach 2 Tagen dieselbe Menge, am 3. Tage sogar schon 0,0065 g Nitrit aufwiesen.

Weniger wußte man, wie weit die Reduktion bei den anderen Bakterienarten verbreitet war, und soweit man sich damit beschäftigte, legte man naturgemäß wenig Wert darauf, wie sich gerade das Nitrit als Abbauprodukt verhielt. Im allgemeinen glaubte man ja, daß diese Eigenschaft übrigens nicht nur bei Bakterien, sondern auch bei Algen und höheren Pflanzen weit verbreitet wäre (Laurent), und daß speziell auch pathogene Bakterien reduzierend wirkten. Genauere Untersuchungen stellten Bréal, Burri und Stutzer an. Sie konnten feststellen, daß eine bestimmte Menge Salpeter, der sie Pferdemist und Stroh zugesetzt hatten, allmählich verschwand. Die Menge blieb aber konstant, wenn beide Materialien entweder vorher mit Sublimat behandelt waren oder sofort sterilisiert wurden. Es gelang ihnen, Bakterien herauszuzüchten, die tatsächlich den gewöhnlichen Nährböden zugesetzten Salpeter zerstörten und sich bei der näheren Prüfung als Bacterium coli commune und ein Vibriostamm ergaben. Dabei maßen die erwähnten Beobachter die Zerstörung des Salpeters am gebildeten Stickstoff und stellten Nitrit nur als Uebergangsform qualitativ fest.

Dieudonné zeigte, daß Cholera am stärksten Nitrit bilde, indem es in salpeterhaltigem Nährboden schon nach 4 Stunden mit dem Griessschen Reagens Rotfärbung zeigte, die allerdings erst nach 17 Stunden am intensivsten war. In der Stärke der Reaktion kam ihm Coli gleich, das ebenfalls nach 4 Stunden Rotfärbung gab. Dieselbe trat nach 17 und 24 Stunden nicht mehr auf, wohl aber war die Reaktion mit Nesslers Reagens auf Ammoniak positiv. Bacterium typhi endlich zeigte bedeutend später, nämlich nach 17 Stunden, die erste Farbenreaktion. Sie hielt aber dann bis zum 5. Tage an als Zeichen dafür, daß die Zersetzung während dieser Zeit im wesentlichen nicht weiter als bis zur Nitritbildung gegangen war.

Severin stellte dann ebenfalls fest, daß die Reduktion durch die einzelnen Bakterienarten ganz verschieden weit ging. Einige zersetzten Salpeter in der Hauptsache nur zu HNO_2. Andere (Pyocyaneus und Vibrio denitrificans) bis zum elementaren Stickstoff. Wieder andere aus Pferdemist isolierte Arten hatten gar keine reduzierende Wirkung.

Smith in Boston konnte mit Hilfe der Entfärbung von Methylenblau und Lackmus reduzierende Eigenschaften bei Streptokokken, Typhus, Coli, Hogcholera und Spirillen feststellen. Allerdings wirkten auch steriles Peptonwasser und andere Nährböden oft auf die Farbstoffe entfärbend, besonders bei Zusatz von Zuckerarten.

Endlich untersuchte Maassen 1902 eine große Anzahl Stämme (109) qualitativ auf Nitritbildung und konnte 85 als zweifelsfreie Nitritbildner feststellen, darunter Hühnercholera, Rotz, Suisepticus, Sarcina flava, einige Vibrionen. Diese gaben recht kräftige Reaktionen. Andere wieder nur gerade angedeutet, z. B. Fluorescens, Proteus, Spirillum volutans. Die meisten gaben andauernd die Nitritreaktion in gleichem Maße. Nur 4 Arten zersetzten auch das Nitrit bald weiter, von ihnen Pyocyaneus schon nach 24 Stunden.

Während ich bereits mit den Vorbereitungen zu meinen Untersuchungen beschäftigt war, erschien im Novemberheft der Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1909 eine längere Arbeit von Franzen und Löh-

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

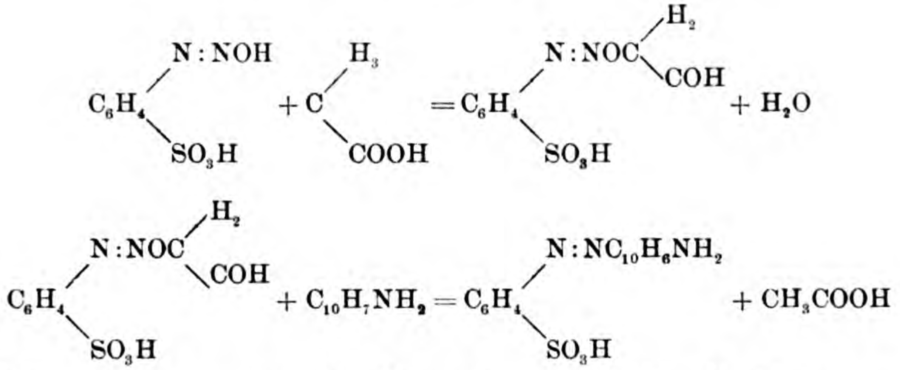
mann, die sich zum ersten Male mit der genauen zahlenmäßigen Bestimmung des durch Bakterien gebildeten Nitrits beschäftigten. Die Verfasser wichen auch von den üblichen Methoden ab, indem sie die Nitronmethode benutzten. Nitron bildet mit Salpetersäure und salpetriger Säure unlösliche Salze. Indem man nun einmal das gebildete Nitron-Nitrit durch Wasserstoffsuperoxyd in Nitron-Nitrat überführt, ein andermal es durch Hydrazinsulfat zerstört und beide Male wägt, kann man aus der Differenz das ursprünglich gebildete Nitrit berechnen. Man erhält in der Tat sehr genaue Resultate. Die Verfasser untersuchten zunächst 8 Arten: Plymouthensis, Prodigiosus, Kiliense, Pyocyaneus, Proteus vulgaris, Coli commune, Typhi murium und Fluorescens liquefaciens. Es fand sich bei allen, mit Ausnahme des letzten, kräftige, gleich vom ersten Tage an einsetzende Nitritbildung, zum Teil waren 90—100 Proz. des zugesetzten Nitrats zerstört. Dabei ging die Reduktion hauptsächlich nur bis zur Nitriterzeugung, nur bei Pyocyaneus ging, wie schon Severin festgestellt hatte, die Reduktion sofort weiter, so daß nur etwa 1,73 Proz. des gesamten KNO_3 als Nitrit erschien. Fluorescens liquefaciens dagegen wirkte überhaupt nicht reduzierend.

Die Nitronmethode liefert, wie erwähnt, sehr genaue Resultate. Sie ist aber auf der anderen Seite ziemlich kostspielig und erfordert viel Zeit. Dazu kommt, daß wir es mit Untersuchungen der Lebensprozesse von Bakterien zu tun haben, die naturgemäß nie ganz gleichartig verlaufen werden, selbst wenn die äußeren Bedingungen ähnlich sind. Verschiedene Stämme einer Bakterienart werden unter sonst gleichen Verhältnissen verschiedene Mengen Nitrit bilden, ja sogar ein und derselbe Stamm wird nicht immer genau dieselben Zahlen liefern. Es ist deshalb eine so peinlich genaue Methode, wie die Nitronmethode, für meine Zwecke durchaus nicht notwendig. Ich kehrte deshalb, was die Bestimmung des Nitrits betrifft, zu der einfachen Griessschen Sulfanilmethode zurück, die ich für meine quantitativen Bestimmungen kolorimetrisch verwertete. Ich richtete mich nach der verbesserten Vorschrift von Lunge und Ilosavay. Danach setzt sich das Reagens, wie folgt, zusammen:

0,5 g Sulfanilsäure werden in 150 ccm 33-proz. Essigsäure gelöst. 0,1 g α-Naphthylamin werden erst in 20 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und dann ebenfalls 150 ccm Essigsäure zugesetzt. Beide Lösungen werden zusammengegossen und in einer luftdicht verschlossenen dunklen Flasche aufbewahrt. Die Aminobenzolsulfosäure geht mit der salpetrigen Säure der Untersuchungsflüssigkeit eine Verbindung ein, einen Diazokörper, der sich wiederum mit der Essigsäure umsetzt. Die Diazokörper sind nun bekanntlich außerordentlich reaktionsfähig; sie geben mit anderen aromatischen Körpern die Azofarbstoffe, so mit Naphthylamin einen schönen roten Farbstoff, der in sehr starken Nitritlösungen allerdings gelb ist. Das Reagens mußte deshalb ganz wasserhell sein. Wurde es rot, so war schon salpetrige Säure aus der Luft oder sonst irgendwoher hinzugetreten; es war dann natürlich nicht mehr zu gebrauchen. Die Vorgänge lassen sich in folgende chemische Formelgleichungen kleiden:

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup NHH \\ \diagdown SO_3H\end{matrix} + NOOH = C_6H_4\begin{matrix}\diagup N:NOH \\ \diagdown SO_3M\end{matrix} + H_2O$$

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN



Ich stellte nun zunächst fest, wie empfindlich die Reaktion war. Da fand sich insofern ein Unterschied, als ich in wässeriger Lösung noch bei einem Gehalt von 0,000177 mg Nitrit eine erkennbare rötliche Färbung erhielt, während in Peptonwasser resp. Bouillon schon bei einem Gehalt von 0,00143 mg, also fast 10mal soviel, die Erkennung unsicher war. Immerhin genügte die Reaktion, wenn sie noch 0,002 mg Nitrit nachwies, bei weitem den gestellten Ansprüchen. Es handelte sich nun nur noch darum, die Brauchbarkeit für quantitative Bestimmungen sicherzustellen. Die Kontrollversuche ergaben als größten Fehler 2,1 Proz., der bei den kleinen festzustellenden Mengen (von höchstens 50 mg) gar nicht ins Gewicht fiel. Der kolorimetrischen Anwendung der Griessschen Methode stand also nichts im Wege.

Nachdem ich die Methode besprochen habe, komme ich zur näheren Beschreibung meiner Versuchsanordnungen.

Ich untersuchte folgende Arten: Bacterium coli, Typhus, Paratyphus, verschiedene Dysenteriestämme, Enteritis Gärtner und andere Stäbchen, die ähnliche Darmerscheinungen hervorrufen, ferner Typhus murium, Aërogenes, Hogcholera, die verschiedensten Staphylokokken- und Streptokokkenarten; endlich eine Anzahl Vibrionen, darunter Vibrio Nordhafen, Vibrio Metschnikoff und Cholera.

Die Kulturen stammten zum großen Teil aus unserer reichhaltigen Institutssammlung, zum anderen Teil waren es frisch herausgezüchtete Arten, und wieder andere erhielt ich auf meine Bitten von außerhalb zugesandt. Ich möchte an dieser Stelle besonders Herrn Geheimrat Uhlenhuth in Berlin und Herrn Professor Kruse in Königsberg für ihre liebenswürdige Bereitwilligkeit danken.

Meine Versuche stellte ich in kleinen Erlenmeyer-Kölbchen von 100 ccm Inhalt an. Dieselben wurden trocken sterilisiert und darauf mit 50 ccm des bei uns gebräuchlichen Peptonwassers (1000 Wasser + 100 Pepton + 50 NaCl, davon eine Verdünnung 1 : 10) beschickt. Gleichzeitig wurden 5 ccm einer 1-proz. wässerigen Lösung von Salpeter, direkt von Merck aus Darmstadt bezogen, zugesetzt. Es enthielt somit jedes Kölbchen 0,05 g KNO_3. Mehr Salpeter wollte ich nicht zusetzen, weil einerseits das Griesssche Reagens mit zu starken Mengen Nitrit unbestimmte Farben, ja sogar Niederschläge gibt, andererseits ich das Wachstum der Bakterien nicht gefährden wollte. Severin fand nämlich, daß bei 6 g Nitrit auf 1 Liter die Entwicklung der Kulturen schon deutlich gehemmt wurde. Auch Emmerich äußert sich an einer Stelle dahin, daß ein höherer Gehalt von Nitrit in der Kulturflüssigkeit die Choleravibrionen zum Beispiel nach dem ersten Tage an ihrem weiteren Wachstum hindere.

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Diese so gefüllten Kölbchen wurden nun, wie üblich, an drei aufeinanderfolgenden Tagen je einmal 20 Minuten lang im strömenden Dampfe sterilisiert und nach dem Erkalten mit den Kulturen beschickt. Um in jedes Kölbchen ungefähr gleich viel Kulturmasse zu bringen, schwemmte ich eine Oese in Peptonwasser auf und setzte von dieser Aufschwemmung jedem Kölbchen gleiche Mengen zu. Natürlich geschah das alles streng steril. Es wurden mit einer Kultur zugleich mehrere Kolben geimpft (6—8 Stück) und diese im Brutschrank bei 37° stehen gelassen. Jeden Tag nach 24, 48, 72 etc. Stunden wurde ein Kolben herausgenommen und auf etwa gebildetes Nitrit untersucht. Die Untersuchung geschah kolorimetrisch mit Hilfe des Griessschen Reagens. Ich stellte mir dazu eine 0,05-proz. Kaliumnitritlösung her. Das Kaliumnitrit in Stangen war ebenfalls frisch von Merck bezogen. Von der Lösung wurden fortlaufende Reihen von Verdünnungen, $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$ etc., hergestellt, was um so bequemer war, als das Breslauer Leitungswasser absolut frei von Nitrat und Nitriten ist. Die Verdünnungen gingen bis zu $^1/_{3200}$; jedoch kam ich in den allermeisten Fällen mit einem viel kleineren Abschnitt dieser Skala aus. Von den Verdünnungen wurden je 2 ccm in Widal-Röhrchen mit 1 ccm des Griessschen Reagens versetzt, die Röhrchen auf eine Minute in ein 70° warmes Wasserbad gestellt. Man erhielt so eine prachtvolle Farbenskala, die sich besonders auf weißem Untergrunde deutlich verfolgen ließ. Die Verdünnungen wurden höchstens für 3 Tage hergestellt, die Stammlösung allwöchentlich erneuert und gut verschlossen an einem geschützten Ort aufbewahrt. Mit dieser Farbenskala wurden nun 2 ccm aus jedem Kulturkölbchen verglichen. Sie wurden ebenfalls mit 1 ccm des Griessschen Reagens versetzt und im Wasserbad gehalten. Dabei geschah es häufig, wenn die Nitritlösung zu stark war, daß statt des roten ein gelber Farbenton oder sogar ein Niederschlag eintrat. Man brauchte dann nur mit Wasser entsprechend zu verdünnen (und diese Verdünnung später in Rechnung zu ziehen), um wieder schöne Farben zu erhalten. Aus den gefundenen Werten wurden die Gesamtmengen Nitrit im Kolben berechnet. Die kleinen Verdampfungsverluste in den einzelnen Kölbchen blieben unberücksichtigt. Natürlich wurden für jede Untersuchungsreihe Kontrollkölbchen aufgestellt, die genau so behandelt waren wie die Kulturkölbchen, nur ohne Kulturzusatz. Auch hierin gab mitunter das Reagens ganz geringe Spuren von Rosafärbung, was übrigens schon Petri bei seinen Cholerauntersuchungen gefunden hatte.

Ich gehe nun zu den einzelnen Resultaten der speziellen Untersuchung über.

Erste Gruppe.

Es wurden untersucht: Typhus, Paratyphus und Coli.

1) Typhusstamm Kupsch. Derselbe stammt aus der Institutssammlung.

2) Paratyphus B, ebenfalls aus der Sammlung.

3) Paratyphus A, desgleichen.

4) Coli, frisch aus einem Stuhlgang gezüchtet, der zur Untersuchung auf Typhus eingesandt war (Typhus wurde nicht festgestellt) (s. Tabelle 1).

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Typhusstamm in der Nitritbildung weit hinter den anderen zurückbleibt. Er bildet gleich am ersten Tage beinahe die Höchstmenge Nitrit, indem etwa 16,6 Proz. des Sal-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

peters als KNO_2 erscheinen. Am nächsten Tage erreicht er mit 20,8 Proz. der Gesamtmenge den Höhepunkt. Es erscheinen also noch immer relativ kleine Mengen als Nitrit.

Tabelle 1.

Kulturen	Gebildete Menge Nitrit (in Milligramm) nach						
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Sd.	168 Std.
Typhus	7,0	8,8		5,0	5,0		
Paratyphus A	5,0		16,5	17,7	11,0	7,0	
Paratyphus B	20,0		37,5	43,0	35,5	31,2	31,2
Coli	11,2		16,5	18,2	13,0	15,5	15,5
Kontrollkolben	negativ		negativ	negativ	negativ	geringe Spur von Rotfärbung	negativ

Anders liegen die Dinge bei den drei anderen Vertretern dieser Gruppe. Vorzüglich war unser Paratyphus B, ein starker Nitritbildner. Er hatte schon am ersten Tage etwa 47,6 Proz. des Salpeters in salpetrigsaures Kalium umgewandelt, während die Zahlen in den nächsten Tagen noch stiegen, um nach 86 Stunden mit ungefähr 100 Proz. die Höchstgrenze zu erreichen. In den nächsten Tagen sank dann die Menge wieder.

Die Mitte etwa halten Paratyphus A und Coli. Sie bilden am 3. und 4. Tage die größten Mengen — etwa 42 bis 43 Proz.

Alle vier Kulturen wiesen am Ende der Untersuchung, also noch am 7. Tage, große Mengen Nitrit auf, so daß der Weiterabbau geringfügig zu sein scheint. Nur bei Paratyphus A sanken die Zahlen schneller.

Zweite Gruppe.

Zur Untersuchung kamen: Verschiedene Erreger von Enteritiden und der einheimischen Ruhr.

1) Stamm Enteritis Gärtner, aus der Sammlung, agglutiniert Gärtner-Serum 1:1000 deutlich, Typhus- und Paratyphusserum nicht.

2) Stamm Abel, Fleischvergiftung (nicht näher bekannt).

3) Ruhr Flexner I, Sammlung 123, auf Drigalski-Tautropfenkolonieen, bildet in Differentialnährböden kein Gas, bewirkt keine Farbenveränderung, agglutiniert Flexner-Serum nach 5 Stunden 1:1600, Y-Serum 1:200, Kruse-Serum nicht, läßt aber Lackmus-Mannitagar unverändert.

4) Kruse-Shiga, Sammlung 122, agglutiniert durch Kruse-Serum, Flexner-Serum nicht, verhält sich im übrigen wie 3.

5) Stamm Yersin, Sammlung, agglutiniert durch spezifisches Serum, Flexner- und Kruse-Serum nicht.

6) Stamm Yersin-Kühn, Sammlung, wird durch spezifisches Serum nach 2 Stunden 1:200 agglutiniert (s. Tabelle 2).

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, daß der Stamm Enteritis-Gärtner fast so stark Nitrit bildet als Coli und Paratyphus A; allerdings geht die Reduktion langsamer vorwärts. Während bei diesen schon am 2. und 3. Tage sprungartig die höchsten Werte erreicht wurden, steigen die Zahlen hier langsam an, um erst am 5. Tage die Spitze zu erreichen.

Stamm Abel zeigt etwas merkwürdige Schwankungen, die vielleicht auf einem Fehler in der Versuchsanordnung beruhen mögen. Immerhin

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

läßt er eine dem Enteritis-Gärtner-ähnliche Fähigkeit zur Nitritbildung erkennen.

Tabelle 2.

Kulturen	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach 24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.
Enteritis Gärtner	8,1	10,0	12,5	13,8	15,1	12,5
Stamm Abel, Fleischvergiftung	7,5	16,0	8,3	12,5	15,5	
Flexner	2,8	31,3	40,6	40,6		
Kruse-Shiga	0	0	0	0	0	Spuren?
Yersin 1	4,0	4,0		8,1		
Yersin Kühn	6,2	8,1		10,0	15,6	
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	Kontrolle Rotfärbung	negativ

Sehr Auffallendes ergab die Untersuchung der drei Ruhrtypen. Danach ist Flexner I ein recht starker Nitritbildner. Er hat am 2. Tage schon fast 75 Proz. des gesamten KNO_3 umgewandelt und am 3. Tage die höchste in diesem Falle beobachtete Grenze von 95 Proz. erreicht. Die beiden Yersin-Stämme zeigen sich zwar verschieden, die von ihnen gebildeten Nitritmengen verhalten sich etwa wie 1:2; sie bleiben aber doch erheblich hinter dem Flexner-Stamm zurück. Der Kruse-Shiga-Stamm bildete überhaupt nicht Nitrit. Nur im ersten und im letzten Kölbchen traten auf Zusatz von Griess Spuren von Rosafärbung ein, die sich aber von den auch in den Kontrollkölbchen auftretenden in keiner Weise unterschieden. Es handelte sich also entweder um kleine Verunreinigungen chemischer Art oder um so minimale Mengen von Nitritbildung, daß wir sie vernachlässigen können. Die Rosafärbung erreichte bei der kolorimetrischen Prüfung noch nicht einmal den niedrigsten Skalenwert, die Verdünnung 1:3200, die einer Nitritmenge von 0,000156 mg auf 1 ccm, also 0,0078 auf 50 ccm oder 0,156 mg auf einen Liter entspricht. Die Unterschiede waren auffallend genug, um weitere Versuche mit anderen Stämmen anstellen zu können. Ueber diese werde ich später berichten.

Dritte Gruppe.

Die dritte Gruppe behandelt Staphylo- und Streptokokken.

1) Staphylococcus albus VIII, Sammlung,
2) Staphylococcus albus VII, Sammlung,
3) Staphylococcus citreus, Göttingen, Sammlung,
4) Staphylococcus citreus III, Eiter, Sammlung,
5) Staphylococcus aureus, Japan VIII, Sammlung.

Sämtliche Kulturen waren im mikroskopischen Bilde Traubenkokken, grampositiv und wuchsen auf Schrägagar mit den bekannten prächtigen Farbenerscheinungen.

Folgende Streptokokkenstämme benutzte ich:

1) Streptococcus Oett. III, Sammlung,
2) Streptococcus Georg, eben frisch aus einer Sepsis herausgezüchtet.

Beide zeigen im mikroskopischen Bilde schöne Kettenbildungen.

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle 3.

Kulturen	Gebildete Menge Nitrit (in Milligramm) nach					
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.
Staph. albus VIII	0	0	0	0	0	0
Staph. albus VII	1,3	etwa 3,0	1,5	0,8	0,7	
Staph. cit. G.	0	0	0	0	0	0
Staph. citr., Eit.	1,3	20,1		25,0	25,0	32,8
Staph. aureus	etwa 0,06	0,8	3,0	8,8	8,8	6,9
Streptoc. Oett.	0	0	0	0	0	0
Streptoc. Georg	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	

Diese Resultate waren zunächst insofern beachtenswert, als Staphylococcus albus und citreus einmal Nitrit bildeten, citreus sogar sehr stark, bis 77,8 Proz. des Salpeters, andermal auch nicht die Spur einer Rotfärbung gaben. Um nun keinen Zufälligkeiten Raum zu lassen, setzte ich sogleich mit denselben Stämmen noch einmal eine kleine Reihe von Kölbchen an und zog noch einen anderen Aureus-Stamm aus unserer Sammlung hinzu: Aureus Oett.

Tabelle 3a.

Kulturen	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach				
	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden	96 Stunden	120 Std.
Staph. albus VIII	0	0	0	0,04?	
Staph. albus VII	1,3		0,7	0,7	
Citreus, Gött.	0	0	0	Spuren?	
Citreus, Eiter	1,3		32,5	29,7	
Staph. aureus, Oett.	0,1		11,3		
Staph. aureus, Jap.	1,3		28,0		
Kontrolle	negativ		negativ	negativ	

Ich erhielt also dieselben Resultate mit wenig veränderten Zahlen. Gleich blieb vor allem die geringe Bildung von Nitrit am 1. Tage bei Citreus, der am 3. resp. 4. Tage ein äußerst starkes Ansteigen zeigte. Staphylococcus aureus Japan lieferte diesmal eine größere Menge als bei der ersten Untersuchung.

Die Streptokokkenstämme zeigten keine Spur von Nitritbildung. Darin unterschied sich der eben frisch gezüchtete Stamm Georg nicht von dem schon längere Zeit künstlich kultivierten Stamm Oett.

Vierte Gruppe.

Ich kehre jetzt zu den Untersuchungen der Ruhrstämme zurück und will zuerst noch über einige Breslauer Kulturen berichten.

1) Dys. Flexner IV, frisch herausgezüchtet aus einem Ruhrfall im Krankenhaus Einbaumstraße Breslau, agglutiniert durch Flexner-Serum nach 5 Stunden bis 1600, Y-Serum nach 24 Stunden bis 1:400, verhält sich auf Differentialnährböden wie Ruhr, rötet auch Lackmusmannitagar.

2) Flexner II, Sammlung, verhält sich wie Flexner I (zweite Gruppe).

3) Flexner III, desgl., agglutiniert durch Flexner-Serum 1:3200.

4) Kruse-Shiga I Nepustil.

5) Kruse-Shiga II Müller.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Beide letztere erhielt ich als sichere Shiga-Stämme von einem Assistenten des Instituts; ich habe sie deswegen nicht mehr geprüft.

Tabelle 4.

Kultur	Gebildete Menge Nitrit (in Milligramm) nach					
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.
Flexner II	25,0		32,1	32,9	34,4	34,4
Flexner III	25,0		32,8	34,4	30,0	30,0
Flexner IV	0,05	13,8	34,4	32,0	32,8	
Shiga I	0,7	0,6	0,7		0,9	0,7
Shiga II	0,07	0,06	0,05		unter 0,05	unter 0,05
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Der Flexner-Stamm war eben herausgezüchtet und zeigte außerordentliche Fähigkeit zur Nitritbildung. Er erreichte fast die Werte des zuerst untersuchten, schon längere Zeit künstlich gezüchteten Stammes, mit dem er übrigens auch gemeinsam hat, daß er am 1. Tage verhältnismäßig wenig Nitrit bildete, um am 2. Tage schon ganz erhebliche Mengen mehr zu produzieren und endlich am 3. Tage den Höhepunkt zu erreichen. Die Flexner-Stämme II und III, die aus der Sammlung stammen, zeigten dasselbe Bild wie die Stämme I und IV, erreichten auch fast deren Höchstwerte 34,4 mg (nur Stamm I zeigte bis 40 mg) und unterschieden sich von ihnen nur dadurch, daß sie gleich mit kräftiger Nitritbildung einsetzten, indem sie schon am 1. Tage fast 60 Proz. des Salpeters in Nitrit umgewandelt hatten.

Die beiden Shiga-Stämme unterscheiden sich von den früher untersuchten. Sie bilden beide deutliche, wenn auch äußerst geringe Mengen Nitrit. Es erschienen im Höchstfalle nur etwa 2 Proz. der zugesetzten Menge Salpeter als Nitrit. Ein zufälliges, sonderbares Zusammentreffen ist es, daß Stamm II in den ersten Tagen genau den 10. Teil Nitrit bildete, als Stamm I. Später differierten die Mengen erheblicher.

Fünfte Gruppe.

In dieser Gruppe untersuchte ich die mir inzwischen durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Kruse zugegangenen Königsberger Dysenteriestämme. Dieselben waren teils echte Kruse-Stämme, bei denen ich bisher keine oder äußerst geringe Nitritbildung gefunden hatte, teils andere Ruhrstämme, bei denen ich, wie aus Tabelle 2 und 4 hervorgeht, recht hohe Zahlen nachgewiesen hatte. Ich untersuchte die letzteren zuerst.

1) Pseudodysenterie A, Paralyse, agglutiniert mit Flexner-Serum sofort 1:800, Y-Serum sofort 1:200, nach 24 Stunden Y-Serum 1:800.

2) Pseudodysenterie Breidenbach, agglutiniert von Flexner-Serum 1:200 sofort, 1:800 nach 24 Stunden, Y-Serum im ganzen schwächer, aber noch 1:800 deutlich nach 24 Stunden.

3) Pseudodysenterie Königsberg, Flexner, agglutiniert durch Flexner-Serum 1:400 sofort, Y-Serum 1:400 nach 24 Stunden, Kruse-Serum nicht.

4) Pseudodysenterie Königsberg Y, agglutiniert durch Y-Serum 1:200 sofort, 1:400 etwas später, Flexner-Serum 1:200 sofort, Kruse-Serum 1:400 nach 24 Stunden schwach.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5) Pseudodysenterie Fuhrmann, agglutiniert durch Flexner-Serum 1 : 400 sofort, Y-Serum 1 : 200 nach 24 Stunden, 1 : 400 noch eben erkennbar.

Tabelle 5.

Kultur	Gebildete Menge Nitrit (in Milligramm) nach					
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.
Paralyse	2,3	3,8	3,8		4,4	3,4
Breidenbach	0,5	0,8	0,6		0,3	0,3
Flexner	0,5	0,5	0,8	0,5	etwa 0,4	
Yersin	3,8	3,5	5,3	4,4	3,3	
Fuhrmann		0,7	0,6	0,6	0,3	
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Sämtliche 5 Stämme bildeten Nitrit. Die Rotfärbung auf Zusatz des Reagens war sehr intensiv. Aber die hohen Werte, die ich mit den Breslauer Flexner-Stämmen erreicht hatte, konnte ich hier nicht gewinnen. Die Stämme Paralyse und Y erinnern an die früher untersuchten Yersinstämme. Sie werden ja auch von Y-Serum ebenso oder noch besser agglutiniert, als von Flexner-Serum.

Die übrigen 3 Stämme verhielten sich viel schwächer. Es war niemals 1 mg Nitrit nachzuweisen. Immerhin ist der Unterschied gegen die Kruse-Stämme noch ziemlich auffallend.

Sechste Gruppe.

Ich führe hierin alle sogenannten „echten Dysenteriestämme" auf. Dieselben wurden durchweg von Kruse-Serum in starken Verdünnungen agglutiniert, verhielten sich auf den Differentialnährböden wie Ruhrstämme, wuchsen auf Drigalski in typischen Tautropfenkolonieen und ließen Lackmusmannitagar unentfärbt.

Tabelle 6.

Kultur	Gebildete Menge Nitrit (in Milligramm) nach					
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.
Stamm Krakau	0	0	0	0	0	0
„ Kolker	Sp.[1]	0	0	0	0	0
„ Röder	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	0
„ Rom	0	0	0	0	0	0
„ Combo	Sp.	0	0	0	0	Sp.
Kontrolle	Rotfärbung	negativ	negativ	negativ	negativ	—

Die Kruse-Kulturen aus Königsberg zeigten also dasselbe Resultat, wie die zuerst untersuchte Breslauer Kultur. Die geringen Spuren von Rotfärbung, die einige Male auftraten, kommen nicht in Betracht. Sie unterschieden sich kaum von den gelegentlichen Rötungen in den Kontrollkölbchen und blieben jedenfalls weit hinter der stärksten Verdünnung meiner Skala zurück (0,0078 mg Nitrit auf 50 ccm). Immerhin scheinen doch (s. vierte Gruppe) manche Kruse-Stämme das Vermögen zu besitzen, Salpeter in geringer Menge zu Nitrit zu reduzieren. Aber die Flexner- und Y-Stämme sind ihnen darin bei weitem überlegen.

1) Sp. = Spuren unter 0,0078!

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Siebente und achte Gruppe.

Ich komme jetzt zu den Vibrionen. Es sind folgende Stämme untersucht worden:

1) Proteus-Sammlung,
2) Vibrio Nordhafen, Sammlung,
3) Vibrio Aegypten, Sammlung,
4) Vibrio Metschnikoff, Sammlung.
5) Cholera Aegypten, 73, agglutiniert durch spezifisches Serum erst nach 24 Stunden eben erkennbar 1:400, bildet kein Indol.

Alle diese Vibrionen wurden von Choleraserum nicht agglutiniert.

Tabelle 7.

Kulturen	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach					
	24 Std.	48 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.	192 Std.
Proteus	11,3	12,5	13,8	13,8		17,0
Nordhafen	11,0	31,2	27,6	37,5	40,8	37,5
Metschnikoff	15,0	25,0	25,0	31,8	34,4	40,7
Aegypten		25,0	15,1	6,8	13,8	21,8
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Ich will hieran bald die Tabelle für die echten Cholerastämme schließen, um beide gemeinsam zu besprechen. Es wurden untersucht:

1) Cholera Hamburg, 1892, gut agglutiniert durch spezifisches Serum.

2) Cholera Pfeiffer, virulent, Cholerarotreaktion positiv, agglutiniert durch spezifisches Serum sofort 1:400.

3) Cholera Saratow, VIII,

4) Stamm El-Tor, agglutiniert von Choleraserum sofort 1:800.

Tabelle 8.

Kulturen	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach						
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	120 Std.	144 Std.	168 Std.
Aegypten 73	3,2	6,9		11,25	26,5	34,4	43,0
Hamburg 92		12,5		34,4	34,4	31,2	
Pfeiffer	3,8	8,0	16,0	35,7	33,8	33,8	
Saratow	10,0	13,8	18,8	36,0	34,4	31,3	
El Tor	12,5	30,2	34,4	30,6	30,2	30,2	
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	—

Es wird hier die schon gut bekannte Tatsache bestätigt, daß die Vibrionen im allgemeinen hervorragende Nitritbildner sind. Am wenigsten leistete noch Proteus. Der Vibrio Aegypten zeigte insofern ein merkwürdiges Verhalten, als er mit einer raschen und kräftigen Zerstörung des Salpeters zu Nitrit begann. Die zuerst gebildete Nitritmenge sank aber in den 3 nächsten Tagen bis auf ein Viertel (vielleicht infolge weiteren Abbaues), und nun begann ein neues Aufsteigen, bis am 10. Tage etwa die erste Menge wieder erreicht war.

Am kräftigsten reduzierten Nordhafen und Metschnikoff. Sie erreichten damit die Zahl der Cholerastämme, allerdings langsamer und später (erst am 8. und 10. Tage).

Von den Cholerastämmen war Cholera Aegypten 73 entschieden nicht echte Cholera. Er bildete kein Indol und wurde in Choleraserum

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nicht deutlich agglutiniert. Dementsprechend ging auch die Nitritbildung langsam und allmählich vor sich, sie ähnelt mehr dem Verlauf bei den eben besprochenen Vibrionen, auch erreichte sie die höchsten Werte ebenfalls erst sehr spät (9. Tag). Der Stamm Pfeiffer zeigte übrigens zuerst einen ähnlichen verzögerten Anstieg.

Sehr gut bildeten Hamburg, Saratow und El-Tor Nitrit; besonders der letzte, der sich auch serologisch als der empfindlichste erwies. Er hatte schon am 2. Tage über 71 Proz. des zugesetzten Salpeters umgewandelt. Er ähnelte darin den vorher beschriebenen Flexner-Stämmen und den noch zu besprechenden Mäusetyphus und Aërogenes.

Neunte Gruppe.

In dieser letzten Gruppe kamen zur Untersuchung: Mäusetyphus, der schon von vielen Autoren als starker Nitritbildner angegeben war, Aërogenes und Hogcholera. Da wir zurzeit nur eine Hogcholerakultur hatten, erbat ich mir von Herrn Geheimrat Uhlenhuth einen seiner Stämme, den er mir auch bereitwilligst sandte. An diese Reihen schloß sich noch die Untersuchung eines zweiten Typhus- und Paratyphusstammes, gleichzeitig auch, um die Unterschiede gegen die ersten benutzten Stämme zu sehen.

1) Mäusetyphus virulent, III, Sammlung,
2) Aërogenes, Sammlung,
3) Hogcholera Uhlenhuth B,
4) Bacillus suipestifer, Sammlung Breslau,
5) Typhus Kupsch. Derselbe wurde auf der bakteriologischen Untersuchungsstation benutzt.
6) Paratyphus B, ebenfalls von der Untersuchungsstation.

Tabelle 9.

Kulturen	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach				
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	120 Std.	144 Std.
Mäusetyphus	34,0	34,0	34,0	30,5	30,5
Aërogenes	23,4	30,8	35,5	26,3	30,3
Hogcholera B	14,1	21,8	25,0	28,1	28,1
B. suipestifer	14,4	21,9	26,6	28,3	26,5
Typhus Kupsch	6,9	8,0	6,3	6,3	4,0
Paratyphus	12,5	28,1	25,0	22,0	16,9
Kontrolle	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Die Untersuchungen ergaben, daß der Bacillus typhi murium in der Tat ein äußerst starker und schneller Nitritbildner ist. Er hat schon am 1. Tage über 80 Proz. des gesamten Salpeters reduziert. Die gebildete Menge von salpetrigsaurem Kalium bleibt dann konstant auf der Höhe, um erst am 5. Tage ganz allmählich abzunehmen. Ihm gleich verhält sich Aërogenes, er übertrifft ihn sogar noch in seinen Leistungen (er bildete 35,5 mg Nitrit gegen 34 mg des ersten), aber die Reduktion erreicht erst am 3. Tage den Höhepunkt. Beide sind also ebenso wie Paratyphus B und Cholera unter die starken Nitritbildner einzureihen.

Die beiden Hogcholerastämme gaben fast übereinstimmende Resultate. Die Hogcholera ist danach ebenfalls ein stark nitritbildendes Bakterium.

Um einen Vergleich der beiden Typhus- und Paratyphusstämme zu haben, genügt es, die Zahlen noch einmal aufzuschreiben:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Typhus:

1)	7,0		8,8	5,0	5,0
9)	6,9	8,0	6,3	6,3	4,0

Paratyphus:

1)	20,0		37,5	43,0	35,5	31,2
9)	12,5	28,1	25,0	22,0	16,9	

Wenn auch bei Paratyphus ein größerer Unterschied, besonders in den letzten Untersuchungstagen, besteht, so ergibt sich doch aus den beiden Reihen übereinstimmend, daß er ein sehr guter Nitritbildner ist, weit besser als Typhus und noch stärker als Bacterium coli.

Nachdem ich so die beabsichtigten Untersuchungsreihen ausgeführt hatte, prüfte ich noch, wie sich die Nitritbildung verhielt, wenn man weniger oder mehr Nitrat zu der ursprünglichen Nährlösung zusetzte. Zu große Mengen Salpeter durften allerdings nicht hinzugefügt werden, weil ja Severin und Emmerich angeben, daß ein größerer Nitritgehalt in der Entwickelung hemme oder wenigstens dieselbe verzögere.

Ich benutzte nur einige der bisher untersuchten Stämme, nämlich Typhus, Paratyphus, Coli und Cholera. Ich lasse hier gleich die Tabellen folgen, indem ich noch voraus bemerken will, daß die Kölbchen mit folgenden Salpetermengen beschickt waren:

10 ccm = 0,1 g
5 „ = 0,05 g } meiner Stammlösung
1 „ = 0,0I g

1) Typhusstamm Kupsch (von der Untersuchungsstation).

Tabelle 10.
Stamm Typhus Kupsch.

Menge von Salpeter (mg)	Menge des gebildeten Nitrits (in Milligramm) nach 24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	In Prozent des gesamten Salpeters
100	4,9	4,9	6,0	4,6	5,8— 7,1
50	4,1	5,5	6,2	4,5	9,8—14,8
10	4,6	4,8	5,0	5,0	54,7—59,4

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Unterschiede in der wirklich gebildeten Menge Nitrit sehr gering sind. Es wurden am 1. Tage 4,9, 4,1, 4,6 mg geliefert, die Höchstmenge bei den beiden ersten Reihen am 3. Tage mit 6,0 und 6,2 erreicht, in der dritten Reihe am 4. Tage mit 5,0, worin sich aber gegen den 3. Tag nur ein Unterschied von 0,2 zeigte. Dagegen waren freilich die relativ gebildeten Mengen ganz verschieden. In den 100 mg Salpeter enthaltenden Kölbchen waren nur etwa 6—7 Proz. des Salpeters zu Nitrit umgewandelt, in den 50 mg-Kölbchen noch einmal soviel, und endlich in den nur mit 10 mg beschickten über die Hälfte des Salpeters. Da die Zahlen ziemlich gleichmäßig sind, kann man daraus schließen, daß von Typhus immer nur eine bestimmte wirkliche Menge Nitrit gebildet wird, gleichviel, wieviel Nitrat ursprünglich vorhanden gewesen war (eine Ausnahme bilden die erwähnten Beobachtungen Emmerichs und Severins).

2) Stamm Paratyphus, von der Untersuchungsstation (s. Tabelle 11).

Diese Zahlen gewähren im ersten Augenblick ein ganz anderes Bild wie die der Tabelle 10, in Wirklichkeit aber bestätigen sie die Schlüsse, die daraus gezogen wurden. Paratyphus B ist, wie festgestellt (Tabelle 1 und 9), ein starker Nitritbildner. Trotzdem bildete er absolut

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 11.
Stamm Paratyphus.

Menge von Salpeter (mg)	Menge des gebildeten Nitrits (in Milligramm) nach 24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	Höchstprozentsatz d. gesamt. Salpeters
100	11,4	20,5	21,4	24,0	28,5
10	7,2	6,3	6,9	6,6	86,0

bei der Verfügung über doppelt so große Mengen Salpeter nicht mehr als bei 0,05 g (24,0 gegen 28,1). Die kleinen Zahlen der 10 mg enthaltenden Kölbchen erklären sich einfach daraus, daß die Kultur nicht mehr Salpeter zu Nitrit reduzieren kann als ihr zur Verfügung gestellt wird. Es sind fast 90 Proz. als Nitrit erschienen, der fehlende Rest erklärt sich leicht aus einem eventuellen weiteren Abbau und aus vorläufig noch unzersetzt gebliebenem Salpeter. Also auch die Untersuchung von Paratyphus ergab, daß ohne Rücksicht auf die Menge Salpeter in einer bestimmten Zeit gleiche Mengen Nitrit gebildet werden.

Bacterium coli ergab genau dasselbe, ich brauche daher nur die Tabelle mitzuteilen (es ist Stamm XXV aus der Sammlung, bildet gut Indol).

Tabelle 12.
Stamm Coli.

Menge des zugesetzten Salpeters (Milligramm)	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach 24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	In Prozent des Gesamtsalpeters
100	15,0	21,6	24,0	18,8	bis 28,5
50	18,8	20,6	26,0	24,0	bis 61,8
10	6,3	6,0	6,3	6,3	etwa 75,0

Die Untersuchung von Cholera Stamm Saratow, Sammlung VIII, ergab folgendes:

Tabelle 13.
Stamm Cholera Saratow.

Menge des zugesetzten Salpeters (Milligramm)	Gebildetes Nitrit (in Milligramm) nach 24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	In Prozent des Gesamtsalpeters
50	10,0	13,8	18,8	36,0	bis 85,6
10	6,6	7,2	6,3	6,3	bis 85,5

Diese letzte Tabelle ist nicht eigentlich im Sinne der vorhergehenden drei zu verwerten. Leider fehlt hier das Kölbchen mit 100 mg Nitrat. Cholera ist ein so kräftiger Nitritbildner, daß auch von 50 mg Salpeter fast alles noch zu Nitrit umgewandelt wird, wie es sonst nur bei kleineren Mengen möglich war.

Ich möchte am Ende noch eine Beobachtung anschließen.

Ich hatte Gelegenheit, den Darminhalt einer Anzahl Kaninchen auf vorhandenes Nitrit zu untersuchen, die teils mit Ruhr (Kruse-Shiga-Stämme), teils mit Cholera behandelt waren und an der Infektion zugrunde gingen. Die Tiere wurden stets nach dem Tode sofort obduziert. Ich untersuchte immer in der Weise, daß ich etwa 2 ccm filtrierter Faeces in der oben beschriebenen Weise mit dem Griessschen Reagens versetzte und qualitativ prüfte.

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Kaninchen No. 1, vorbehandelt mit Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 2, vor 2 Tagen intravenös mit Cholera infiziert. Griess schwach positiv.

Kaninchen No. 3, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 4, Ruhr. Auf Griess eben erkennbare Rotfärbung.

Kaninchen No. 5, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 6, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 7, intravenöse Cholera injiziert. Tod nach 3 Stunden, Griess schwach positiv.

Kaninchen No. 8, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 9, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 10, Ruhr. Griess positiv, äußerst schwach, aber deutlich.

Kaninchen No. 11, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 12, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 13, vor 14 Tagen mit Cholera geimpft, tot aus unbekannten Ursachen. Griess negativ.

Kaninchen No. 14, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 15, Ruhr. Griess negativ.

Kaninchen No. 16, vor 14 Tagen mit Cholera infiziert. Griess negativ.

Kaninchen No. 17 (ebenso wie No. 16).

Diese wenigen Untersuchungen des Darminhaltes ergaben also das Resultat, daß die mit Kruse-Shiga infizierten Tiere kein Nitrit in ihrem Darmkanal hatten, trotzdem sie dasselbe Futter bekamen, wie die Choleratiere. Nur bei No. 4 und No. 10 traten auf Griess Rotfärbungen auf, die aber ganz schwach blieben.

Dagegen zeigten die beiden an Cholera zugrunde gegangenen Tiere No. 2 und 7 merkliche Mengen Nitrit im Darminhalt, Kaninchen No. 7 etwas weniger, indessen fand hier die Untersuchung schon 5—6 Stunden nach Eintritt der Vibrionen statt.

Die ebenfalls mit Cholera behandelten Tiere 13, 16 und 17 haben anscheinend die Infektion überstanden, und sind erst 14 Tage danach und später zugrunde gegangen. Daraus mag sich zur Genüge erklären, warum in diesen Fällen kein Nitrit nachweisbar war.

Ich bin nun am Schlusse meiner Ausführungen, und möchte die Ergebnisse noch einmal zusammenfassend wiederholen. Es hat sich gezeigt, daß neben den Choleravibrionen noch eine große Anzahl anderer Bakterien kräftig zu reduzieren vermögen und dabei aus Salpeter bestimmte Mengen Nitrit bilden können. Man kann diese Bakterien in gute, mittlere und schwache Nitritbildner einteilen. Zu den guten gehören:

Die Choleravibrionen, Paratyphus B, Mäusetyphus, Aërogenes, Vibrio Nordhafen, Vibrio Metschnikoff, Hogcholera und gewisse Ruhrarten des Typus Flexner. Diese bleiben in ihren Leistungen durchaus nicht hinter den Choleravibrionen zurück, sowohl was die Menge der gebildeten Nitrite betrifft, als auch die Zeitlänge, in der die Reduktion vor sich geht.

Weniger gut bilden Nitrit: Typhus, Paratyphus A, Enteritis Gärtner, Bacterium coli, Ruhr Yersin und Proteus. Bei ihnen kam es niemals zur Anhäufung einer größeren Nitritmenge, die 18 bis 20 mg in 50 ccm überschritten hätte. Dagegen ist es wohl möglich, daß das gebildete Nitrit bald weiter zersetzt wurde. Diese Zersetzung ist ja schon früher bei Coli und manchen Vibrionen bis zur Entwickelung von freiem Stickstoff beobachtet worden. Wiederholte Prüfungen auf Ammoniak, die ich nach der Schlösingschen Methode anstellte, und

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zwar an verschieden alten Kulturen, hatten stets ein negatives Ergebnis. Nur einmal fand ich bei einem Staphylococcus aureus am 4. Tage fast 5 mg NH_3.

Nur wenige Arten bildeten überhaupt kein oder nur ganz minimale Mengen Nitrit. Dazu gehören erstens die Ruhrbakterien des Typus Kruse, die sich damit auffallend von denen des Typus Flexner unterscheiden; und zweitens die Streptokokken.

Die Staphylokokkenstämme, die ich untersuchte, gaben kein eindeutiges Resultat. Die einen bildeten Nitrit, sogar sehr stürmisch, die anderen wiesen wieder kaum Spuren auf.

Es scheint ferner nach den letzten Untersuchungen, daß die Bakterien innerhalb eines gewissen Zeitraumes immer nur eine bestimmte Menge Nitrit aus Salpeter zu bilden vermögen, selbst wenn doppelt soviel Salpeter ursprünglich zur Verfügung gestanden hat.

Es bleibt mir noch übrig, Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Pfeiffer für die gütige Ueberlassung der Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Röhmann verbindlichst danken, der mich in liebenswürdigster Weise bei den chemischen Vorarbeiten beraten hat.

Literatur.

1) Emmerich u. Tsuboi, Cholera asiatica, eine durch Cholerabacillen verursachte Nitritvergiftung. (Münch. med. Wochenschr. Bd. 25 u. 26. 1893.)
2) Emmerich, Nachweis des Choleragiftes. (Ibid. 1909. No. 38 u. f.)
3) Petri, Reduktion von Nitraten durch die Cholerabakterien. (Centralbl. f. Bakteriol. 1889.)
4) Burri u. Stutzer, Ueber nitratzerstörende Bakterien usw. (Ibid. Abt. II. Bd. 1. 1895.)
5) Severin, Zur Frage über die Zersetzung von salpetersauren Salzen durch Bakterien.
6) Dieudonné, Beiträge zur Nitritbildung der Bakterien. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 11. 1896. Heft 3.)
7) Maassen, Zersetzung der Nitrate und Nitrite durch Bakterien. (Ibid. Bd. 18. 1901. Heft 1.)
8) Hellin, Verhalten der Cholerabacillen in aëroben und anaëroben Kulturen. (Arch. f. Hyg. Bd. 21.)
9) Franzen u. Löhmann, Beiträge zur Biochemie der Mikroorganismen. (Zeitschr. f. physiol. Chem. Nov. 1909.)

Nachdruck verboten.

Säure- und Alkalibildung der Diphtheriebacillen.

[Aus dem Statens Seruminstitut, Kopenhagen.]

Von **K. A. Jacobsen,** Assistenten des Institutes.

Die Eigenschaft der Diphtheriebacillen, die Reaktion des Substrates, auf welchem sie wachsen, zu verändern, dergestalt, daß sich dieselben entweder in saurer oder alkalischer Richtung umwandeln, ist immer als ein Faktor von großer Bedeutung betrachtet und deshalb von zahlreichen Forschern untersucht worden. Spronck[1]) meinte zu finden, daß der

1) Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wechselnde Gehalt an Glykogen und Glukose des zur Bouillon verwandten Fleisches der Grund der wechselnden Säurebildung der Diphtheriebacillen sei; da der Gehalt an Glykogen und Glukose beim Liegenlassen des Fleisches sich spaltete und dadurch verminderte, sollten Kulturen, in Bouillon hergestellt von in dieser Weise aufbewahrtem Fleische, eine geringe Säurebildung zeigen. In Bouillon, welche aus leicht verdorbenem Kalbfleisch hergestellt war, erhielt Spronck in dieser Weise sofort Alkalibildung und außerdem ausgezeichnete Toxinbildung. Zu demselben Resultat kam Th. Smith[1]) bei Anwendung von Bouillon, welche mit Coli-Bacillen geimpft war, und die nach ca. 24 Stunden Aufenthalt bei 37° autoklaviert und filtriert wurde. Bei dem Wachstum der Coli-Bacillen spalteten sich alle darin enthaltenen Kohlehydrate, und die Bouillon wurde auf diese Weise ganz frei von Zuckerarten, und gab sofort ein alkalisches Wachstum von Diphtheriebacillen und nach Th. Smith ebenfalls ein konstantes, starkes Diphtheriegift. Th. Madsen[2]) weist gleichfalls den Einfluß der Reaktionsveränderungen auf die Toxinbildungen auf; bei Anwendung von Bouillon mit verschiedenen Alkaleszenzen konnte die letztere auf die Kulturen in verschiedener Weise einwirken, so daß sich diese in saurer oder alkalischer Richtung entwickelten, wie nachstehend näher ausgeführt werden wird. Lubenau[3]) untersuchte ebenfalls die Säurebildung der Diphtheriebacillen und verwendete hierzu Th. Smiths speziell hergestellte zuckerfreie Bouillon; die Resultate sind in vielen Richtungen verschieden von denjenigen, zu welchen Madsen bei seinen Versuchen gekommen ist, was Lubenau veranlaßt hat, einige der Madsenschen Resultate zu kritisieren. Inzwischen ist diese Kritik hinfällig geworden, da aus den Abhandlungen hervorgeht, daß Lubenau Madsens Versuchsanordnung mißverstanden hat. Unter „Titer“ versteht nämlich Madsen[4]) „die Menge Normalnatronlauge oder Normalschwefelsäure, die pro Liter angewendet werden muß, damit die rote Farbe des Phenolphthalein eben erscheinen soll. Wenn also der Titer einer Flüssigkeit mit 17 angegeben ist, bedeutet dies, daß 17 ccm Normalnatronlauge zugetan werden müssen, um die rote Farbe der Phenolphthaleinreaktion eben hervorzubringen. Wird aber der Titer als ÷ 3,5 bezeichnet, so bedeutet diese Angabe, daß man hierzu 3,5 ccm Normalschwefelsäure anwenden muß.“ Bei der Untersuchung von Diphtheriekulturen in 85 verschiedenen Bouillonproben fand Madsen[5]) nun, daß in Bouillonproben, deren Titer zwischen 18,5 und 8,5 lag, die Kulturen entweder sauer oder alkalisch werden konnten; dagegen waren alle über oder unter diesem Titer entweder nur sauer oder nur alkalisch. Hierzu bemerkt Lubenau[6]): „Madsen ist auf Grund seiner Beobachtungen zu dem Schlusse gelangt, daß in ein und derselben Bouillon, je nach dem Alkalitätsgrade derselben, die Diphtheriekulturen sich in zwei verschiedenen Arten entwickeln können, so daß alle Kulturen, die in einer schwach alkalischen Bouillon gezüchtet wurden, stark sauer und atoxisch wurden, während die Kulturen, die in einer stark alkalischen Bouillon gezüchtet wurden, stark alkalisch und bisweilen toxisch werden sollen. Für die beiden Arten der Bouillon, die schwach alkalische und

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 22. 1997.
2) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26.
3) Lubenau, Arch. f. Hyg. Bd. 66.
4) l. c. p. 158. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26.)
5) l. c. p. 179. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26.)
6) l. c. p. 314. (Arch. f. Hyg. Bd. 66.)

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

stark alkalische, gibt Madsen folgende Reaktionsgrade an: Bouillon, die 9 ccm Normalnatronlauge im Liter (gegen Phenolphthalein titriert) und weniger enthielt (Titer 9), soll ausschließlich saure Kulturen der Diphtheriebakterien ergeben. Bouillon, die 20,5 ccm Normalnatronlauge im Liter (gegen Phenolphthalein titriert) und mehr enthält, soll ausschließlich alkalische Kulturen ergeben." Lubenau hat also Madsens Bouillon mit Titer 9 und 20,5 (Bouillon, zu welcher 9 und 20,5 ccm n. NaOH pro Liter zugesetzt werden müssen, um den Phenolphthaleinneutralpunkt zu erreichen) aufgefaßt als eine phenolphthaleinneutrale Bouillon, zu welcher extra noch 9 und 20,5 ccm n. NaOH hinzugefügt werden müßten. Da also Lubenau bei seinen Titerbestimmungen alkalisch und sauer umgetauscht hat, und seine Versuchsanordnung überhaupt ganz von der von Madsen benutzten abweicht, kann sein Versuch nicht dazu benutzt werden, die Resultate von Madsen zu kritisieren. Trotzdem habe ich es für wünschenswert angesehen, Kontrollversuche über Madsens und Lubenaus Untersuchungen anzustellen; hierdurch kam ich zu der vorliegenden kleinen Arbeit, welche die Quellen der genannten Nichtübereinstimmungen beleuchtet, und die Entwickelung der Diphtheriebacillen in Bouillon und damit gleichzeitig die der meisten anderen Bouillonkulturen von säurebildenden Bakterien erklärt.

Madsen hat seine Versuche mit gewöhnlicher Bouillon, welche aus ca. 3 Tage altem Kalbfleisch bereitet war, angestellt. Dieses Fleisch war feingehackt ca. 15 Stunden mit der doppelten Gewichtsmenge gewöhnlichem Wasser hingestellt worden. Darauf wurde das Ganze ca. 15 Min. gekocht und durchgesiebt und 1 Proz. Pepton Witte, $^1/_2$ Proz. NaCl zugesetzt, worauf die Flüssigkeit alkalisch gemacht und, nach wiederholtem Kochen und Filtrieren durch Papier, autoklaviert wurde. Die Versuche wurden ausgeführt, um festzustellen, unter welchen Verhältnissen das alkalische Wachstum der Diphtheriebacillen in Bouillon sich bildete, da wahrgenommen war, daß nur unter solchen Wachstumsbedingungen sich Toxin bilden konnte. Um zu prüfen, ob der Anfangstiter der Bouillon einigen Einfluß auf das Endresultat der Alkaleszenz der Kulturen ergeben könnte, führte Madsen folgende Versuche aus: In einer Reihe Kolben, welche Bouillon von derselben Zubereitung enthielten, setzte man normales Natron in wechselnder Menge zu, worauf das Ganze sterilisiert, die Alkaleszenz gemessen, die Behälter besät und bei 37° ca. 30 Tage hingestellt wurden. Beim Herausnehmen wurde die Alkaleszenz wieder gemessen. Es zeigte sich, daß alle Kulturen, welche ein Anfangstiter gegenüber Phenolphthalein von + 20,5 und mehr gehabt hatten, sauer wurden, während die Kulturen unter diesem Titer alkalisch geworden waren. Nun zeigte es sich weiter bei 8 übereinstimmenden Versuchen, daß das Resultat unsicher war, daß also entweder ein saurer oder alkalischer Endtiter entstehen konnte, wenn der Anfangstiter der Bouillon zwischen + 20,5 und + 9 lag; sichere alkalische Kulturen erhielt man dagegen nur bei Anwendung von Bouillon, deren Anfangstiter unter + 9 lag. Dies wurde außerdem von Madsen bei Durchprüfung von 85 verschiedenen Bouillonproben festgestellt. Bei allen diesen Versuchen wurden die Kulturen nicht über 35 Tage alt.

Lubenau hat zu seinen Nachprüfungsversuchen Th. Smiths in der schon beschriebenen Weise zuckerfrei gemachte Bouillon angewandt. In derselben hat Lubenau, unabhängig von dem Anfangstiter der Bouillon, immer alkalisches Wachstum vorgefunden, während sich bei Zusatz von 1 Proz. Zucker immer Säuren bildeten. Dieses

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

scheint im ersten Augenblick im Gegensatz mit Madsens oben angeführten Resultaten zu stehen, aber es folgt aus den veränderten Versuchsbedingungen, unter welchen Lubenaus Versuche ausgeführt wurden. Wenn man berücksichtigt, wie oft eine ganz unbedeutende Aenderung in der Zusammensetzung eines Substrates die Wachstumsart oder vielleicht die Entwickelung der ganzen Kulturen verändert, kann man sich nicht darüber wundern.

Nachprüfungsversuche.

Madsens Versuche wurden zuerst nachgeprüft, indem eine Bouillon nach Vorschrift hergestellt wurde. Diese verteilte man auf Kolben von 300 ccm, worauf eine steigende Menge n. NaOH zugesetzt wurde. Nach einer kurzen Autoklavierung wurde die Alkaleszenz jedes Kolbens gemessen. Eine direkte proportionale Zunahme der Alkaleszenz, ausgerechnet nach der zugesetzten Alkalimenge, zeigte sich nämlich nicht, indem der erzeugte Titer manchmal unter, manchmal über dem berechneten Endtiter lag. Es treten daher anscheinend bei der Autoklavierung Umsetzungen ein zwischen den in der Bouillon enthaltenen Bestandteilen und dem zugesetzten Alkali; möglicherweise wird von den Glaswänden einiges Alkali aufgelöst, und dieses gibt deshalb der Bouillon eine höhere Alkaleszenz. Madsen hat früher auf dieselbe Ursache der Verschiedenheiten der Alkaleszenz und in der Entwickelung der Diphtheriekulturen hingewiesen. Nach vollendeter Austitrierung wurden die Kolben mit einer 24 Stunden alten Diphtheriebouillonkultur besät und in einen Thermostat bei 37° gesetzt. Die Proben wurden herausgenommen, nachdem der Inhalt gemischt war. Bei diesem Schütteln vermischte sich die manchmal vorhandene Haut in der Bouillon mit dem aufwirbelnden Bodensatz. Dieses ist nicht ganz übereinstimmend mit den Verhältnissen bei dem gewöhnlichen Zubereiten von Toxin, wo die Kolben bis zur endlichen Herausnahme unberührt stehen. Aber ich habe, um auf eine sichere, regelmäßige Entwickelung zu rechnen, keine andere Methode anwenden können, da der Ausweg, die Bouillon in Reagensgläsern aufzubewahren, welche Material für eine einzelne Alkaleszenzmessung enthielten, mir zu unsicher erschien, auf Grund der sich bei solchen Reagensversuchen häufig vorfindenden Unregelmäßigkeiten.

Von solchen Versuchen in Kolben, von denen jeder mit ca. 300 ccm gewöhnlicher Bouillon mit verschiedenen Alkaleszenzen versehen war, wurden 4 ausgeführt, deren Verlauf derselbe war. Die beiden ersten Versuche (Tab. 1 und 2) erstreckten sich über 35 bezw. 42 Tage und bekräftigten vollständig Madsens Untersuchungen, indem alle die Diphtheriekulturen, welche beim Anfang des Versuches einen Titer von + 19 und darüber hatten, beim Abschluß stark sauer waren, während in den übrigen, welche bei der Impfung einen Titer hatten, der unter 19 war, sich ein Umschlag bildete, der schnell die Kulturen in das alkalische Stadium brachte.

Es wurden ferner 2 Versuche (Tab. 3 und 4) ausgeführt, welche sich über 5 Monate ausdehnten. Auch hier zeigte es sich, daß die stark sauren Kulturen in langer Zeit, auf jeden Fall über $1\frac{1}{2}$ Monate sauer verblieben, während die übrigen alkalisch wurden, also ganz wie in Versuch No. 1—2 angegeben, aber beim Ausdehnen der Versuche über einen solch langen Zeitraum zeigte es sich, daß alle Kulturen nach und nach in das alkalische Stadium hinübergebracht werden konnten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 1.

n. NaOH-Zusatz pro Liter in Kubikzentimeter	0	3	6	13	16	20	25
Anfangstiter[1]	31	29	27	19,5	17	14	10
nach 1 Tag	34	34	33	27	25	23 †	18 †[2]
„ 2 Tagen	35,5 †	41 †	39 †	33 †	30 †	27 †	23 †
„ 3 „	43 †	46 †	45 †	35 †	32 †	28 †	22 †
„ 4 „	46	47	45	35 †	31 †	28 †	20 †
„ 5 „	45	49	45	35 †	33 †	28 †	21 †
„ 7 „	47	47	45	35,5 †	30 †	27,5 †	22 †
„ 11 „	48	48	45	32 †	33 †	25 †	16,5 ††
„ 13 „	50	49	45	33 †	28	15 ††	4 ††
„ 15 „	49	45	43	31	25	11 ††	0 †
„ 18 „	49	47	44	30	19 †	5 †	÷ 5 †
„ 21 „	52	49	46	31	6,5 ††	÷ 1	÷ 7
„ 26 „	54	54	48	33,5	4 ††	÷ 4	÷ 6,5
„ 35 „	60	61	43	34	÷ 6 ††	÷ 7	÷ 8

Tabelle 2.

n. NaOH-Zusatz pro Liter in Kubikzentimeter	5	10	15	20	23	26	30	35	40	45
Anfangstiter	24,5	19	16	8	6	4	0	÷ 3	÷ 7	÷ 11
nach 1 Tag	27	22	20	17	13,5	11	8,5	5	÷ 2,5	÷ 7
„ 2 Tagen	30	28	27,5	23	20	17	14	9	2	÷ 7
„ 3 „	37	35	31,5	24,5	21	17	15	11	5	÷ 6
„ 4 „	38,5	40	32	25	22 †	18 †	14,5 †	12,5 †	8	÷ 2
„ 5 „	45	42	35 †	26 †	22 ††	16 ††	12 ††	9 †	7 †	1,5
„ 6 „	49	45	37	25 †	20 †	14 †	8 ††	7 ††	5	3
„ 7 „	51	44	36	23	20	11 †	5 ††	3 ††	3,5	3,5
„ 9 „	50	44	34	24	16	9	÷ 3 ††	÷ 7,5 ††	÷ 4 †	3
„ 11 „	51	45	33	23	17	7	÷ 6 †	÷ 11 †	÷ 8 †	1
„ 14 „	49	45	31	6 †	13	7	÷ 7	÷ 11	÷ 9 †	÷ 5
„ 16 „	51	45	32	0 †	11	5	÷ 10	÷ 13	÷ 12	÷ 9
„ 19 „	53	48	32	÷ 7 †	4 †	2 †	÷ 11	÷ 13	÷ 12	÷ 9
„ 24 „	55	48	31	÷ 10	÷ 2 †	÷ 2 †	÷ 11	÷ 13	÷ 12	÷ 9
„ 31 „	58	49	26 †	÷ 9	÷ 10	÷ 6	÷ 12	÷ 12	÷ 11	÷ 10
„ 42 „	65	52	÷ 8 ††	÷ 11	÷ 11	÷ 10	÷ 14	÷ 18	÷ 12	÷ 16

Tabelle 3.

n. NaOH-Zusatz pro Liter in Kubikzentimeter	0	5	10	15	20	23	26	30	40	50
Anfangstiter	25	20	15	11	7	4	1	0	÷ 6	÷ 11
nach 3 Tagen	29	28	26	24	18	14	14	10	3	÷ 7,5
„ 5 „	34	32	27	27	21	14 ††	9 ††	5 †	5 †	÷ 5
„ 7 „	37	31	31	27	20	9 †	9 ††	6 ††	3,5 †	÷ 2
„ 9 „	41 †	34	31	28	19	7 †	5 †	1 ††	÷ 1 ††	÷ 1 †
„ 12 „	26 ††	33	30	26	15 ††	0 †	÷ 2 ††	÷ 4 ††	÷ 9 ††	0 †
„ 15 „	18 ††	34	29	26	6 ††	1 †	÷ 3 ††	÷ 5 ††	÷ 9 †	÷ 3 ††
„ 20 „	5 ††	34	31	28	÷ 1 †	÷ 1 †	÷ 8 ††	÷ 10 †	÷ 14	÷ 13 †
„ 24 „	÷ 2 ††	33	27	25	÷ 9 ††	÷ 7 †	÷ 14	÷ 12	÷ 17	÷ 18 †
„ 33 „	÷ 9	35	28	28	÷ 13	÷ 12 †	÷ 12	÷ 11	÷ 14	÷ 19
„ 2 Monaten	0	34	15 ††	10 ††	÷ 6	÷ 9	÷ 12	÷ 11	÷ 14	÷ 18
„ 3 „	0 †	÷ 8 ††	÷ 7 ††	÷ 11 ††	—	—	—	—	—	—
„ 4 „	÷ 16 ††	÷ 8	÷ 8	÷ 7	—	–	—	—	—	—

1) Unter dem Titer der Kulturflüssigkeit versteht man überall in dieser Abhandlung: Die Anzahl Kubikzentimeter n-NaOH (angegeben mit positivem Vorzeichen) oder die von n-HCl (angegeben mit negativem Vorzeichen), welche gebraucht werden, um 1 l Kulturflüssigkeit (gegenüber Phenolphthaleïn) zu neutralisieren.

2) Zeichenerklärung: † bedeutet schwache Hautbildung, †† bedeutet starke Hautbildung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 4.

n. NaOH-Zusatz pro Liter in Kubikzentimeter	0	5	10	15	20	23	26	30	40	50
Anfangstiter	35	25	23	18	15	12	10,5	7	0	÷ 4
nach 3 Tagen	35	30	35	29	29	29	25	20	13	5
„ 5 „	40	33	39	34	32	31	24†	18††	10†	7
„ 7 „	44	40	42	37	35	34	22	19†	6††	5†
„ 9 „	48	42	45	37	35	34	6††	17†	0††	1,5††
„ 11 „	50	43	48	38	38	21††	0††	12†	÷ 9††	÷ 7††
„ 14 „	54	45	51	41	41	6††	÷ 11†	6††	÷ 9††	÷ 9††
„ 19 „	53	44	49	40	34††	÷ 4††	÷ 11	÷ 8†	÷ 11	÷ 12
„ 23 „	45	45	51	37	21††	÷ 8†	÷ 12	÷ 10	÷ 11	÷ 12
„ 32 „	55	47	52	35	÷ 1††	÷ 15	÷ 6	÷ 11	÷ 12	÷ 15
„ 2 Monaten	63	53	÷ 10††	22††	÷ 15†	—	÷ 6	÷ 6	÷ 8	÷ 11
„ 3 „	4††	54††	÷ 6	÷ 2††	—	—	—	—	—	—
„ 4 „	8	38	—	÷ 3	—	—	—	—	—	—
„ 8 „	—	26	—	—	—	—	—	—	—	—

Das ist eigentlich ganz natürlich, da, wie man z. B. aus Versuch No. 4 ersehen kann, in allen Kulturen sich in den ersten Tagen Säure bildet, aber schon nach Verlauf von 5 Tagen hört diese Säurebildung für die Kulturen, deren Anfangstiter von 0 bis ÷ 4 geht, auf, nach Verlauf von 7 Tagen hört diese für Kulturen von 7—10,5 auf, nach 12 Tagen für solche mit Titer 12 und in der Weise weiter, indem sich in allen Kulturen früher oder später ein Umschlag bildet, welcher die Kulturen schnell von dem stark sauren zu einem stark alkalischen Stadium bringt. Die gebildete Säuremenge wird in der im Vorwege alkalischen Kultur sofort neutralisiert, der Säuregrad wird deshalb nicht besonders hoch, auf jeden Fall nicht höher, als daß die Bacillen durch die Einwirkung nicht geschwächt wurden. Deshalb verbleibt das Wachstum in diesen Kulturen stark und kräftig, die Zuckermenge wird schnell verbraucht, und es kann sich keine Säure mehr bilden, so daß der Umschlag zeitig kommt und die Kulturen schnell alkalisch werden. Sind dagegen die Kulturen schon im Vorwege stark sauer, so entwickelt sich bei der Zuckerspaltung eine weitere Säurebildung; dadurch werden die Bacillen geschwächt, was man aus dem Klarwerden der Bouillon, dem Aufhören des Wachstums und dem Zubodensinken der Bacillen ersieht. Aber trotz dieses augenscheinlichen Ruhezustandes nimmt die Säurebildung ständig zu, bis der Zucker verbraucht ist; wenn die Bacillen zu dieser Zeit noch immer lebensfähig sind, so kommt der Umschlag gleich wie bei den am Anfang alkalischen oder neutralen Kulturen, und dieselben werden nun schnell alkalisch unter reichlichem Wachstum mit Hautbildung und Trübung der Bouillon.

Diese Hautbildung, welche sich bei Diphtheriekulturen unter günstigen Wachstumsbedingungen zeigt, wurde immer unter dem Umschlag der Kulturen bemerkt und fast nur zu diesem Zeitpunkt; ich habe überall bei den Zahlen in den Versuchsprotokollen ein oder mehrere Kreuze beigefügt; hierdurch soll die wahrgenommene größere oder kleinere Hautbildung hervorgehoben werden. Da die Kolben immer bei jeder Probenherausnahme gut geschüttelt wurden, kann man deshalb das Erscheinen einer Haut im Verlauf von 24 Stunden oder bis zur nächsten Probeentnahme als Zeichen eines reichlichen Wachstums betrachten.

Da diese sich nur bei Kulturen unter dem Umschlag von der sauren zu der alkalischen Reaktion bilden, muß man annehmen, daß das Wachstumsoptimum des Diphtheriebacillus unter den Verhältnissen eintritt,

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

welche sich in Bouillonkulturen unter dem Umschlag finden. Das Toxin bildet sich auch unter diesem Umschlag (Madsen).

Um nun Lubenaus Versuche nachzuprüfen, wurde eine Bouillon nach Th. Smiths Vorschrift hergestellt; diese teilte man in zwei Teile und setzte 2 Proz. Glukose der einen Hälfte zu, während man die andere ohne Zuckerzusatz ließ. Diese zwei Arten Bouillon wurden nun auf Kolben verteilt und denselben wurde Alkali in steigenden Mengen zugesetzt. Die Bouillon bekam also verschiedene Anfangstiter, von + 24 bis zu ÷ 6. Nach der Impfung wurden die Kolben bei 37° hingestellt; darauf bildeten sich in den Kolben ohne Zucker ausschließlich alkalische Diphtheriekulturen und in den anderen mit Zucker ausschließlich saure Kulturen. Dieses stimmt vollständig überein mit den Resultaten von Lubenau (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5.
Coli-Bouillon (24 Std.) ohne Zuckerzusatz + wechselnden Alkalimengen.

	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Anfangstiter	24	18	12	9	6	3	0	÷ 3	÷ 6
nach 3 Tagen	23	16	14	9	5	2	1	1	÷ 4
„ 35 „	÷ 11	÷ 10	÷ 6	÷ 10	÷ 16	÷ 12	÷ 19	÷ 17	÷ 27

Tabelle 6.
Coli-Bouillon (24 Std.) mit 2 Proz. Glukose + wechselnden Alkalimengen.

	0	10	15	20	25	30	35	40
Anfangstiter	27	20	18	15	10	18	10	10
nach 3 Tagen	45	40	40	37	30	40	37	30
„ 5 „	63	60	57	60	57	50	57	53
„ 15 „	70	70	70	65	65	65	60	60

Diese Nachprüfungsversuche bekräftigten somit die Arbeiten beider Forscher. Es wird nun in den folgenden Versuchen nachgewiesen werden, in welcher Weise sich die Nichtübereinstimmung gebildet hat.

Da in Madsens Versuchen geringe (vom Fleisch stammende), in Lubenaus reichliche (künstlich zugesetzte) Mengen Zucker enthalten sind, lag es nahe, zu untersuchen, ob dieser verschiedene Inhalt irgendwelchen Einfluß auf die Säurebildung haben konnte. Um davon einige Vorstellung zu erhalten, wurde folgender Versuch angestellt (Tabelle 7):

Tabelle 7.
Wechselnde Glukosemengen auf derselben Coli-Bouillon.

Prozent Glukose	0	0,005	0,01	0,05	0,1	0,5
Anfangstiter	4	4	4	4	4	4
nach 2 Tagen	6††	8††	9††	13††	19††	32†
„ 3 „	6††	7††	9††	11††	16††	49
„ 7 „	÷ 12††	÷ 6††	÷ 1††	÷ 2††	0††	53
„ 31 „	÷ 20	÷ 17	÷ 16	÷ 19	÷ 21	63

Zu einer zuckerfreien, nach Th. Smiths Vorschrift hergestellten Bouillon wurden, nachdem dieselbe auf Kolben verteilt worden war, steigende Mengen Glukose, beginnend mit 0,005 bis 0,5 Proz., hinzugefügt. Es zeigte sich nun, daß die sich ergebende Säuremenge proportional war mit den Glukoseprozenten, aber gleichzeitig bildete sich in allen Kulturen mit Ausnahme derjenigen, bei welchen die größte Zuckermenge hinzugesetzt war, ein Umschlag gleich den in dem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Madsenschen Versuch; alle diese Kulturen endeten damit, stark alkalisch zu sein. Daß der Umschlag sich nicht in Bouillon mit 0,5 Proz. Glukose einstellte, war der hier sich zeigenden viel größeren Säurebildung zu danken; diese Kultur entwickelte sich ebenso wie die stark saure in dem Versuche Madsens, und der Umschlag würde sich später auch eingestellt haben, wenn der Versuch genügend lange fortgesetzt worden wäre.

In dieser Bouillon mit Titer + 4 würde sich nach Madsens Angaben ohne Hinsicht auf die Menge des natürlich vorkommenden Zuckers immer Alkali gebildet haben, dagegen nach Lubenau, da Zucker zugefügt war, immer Säure.

Aus diesem Versuche ergeben sich nun die Ursachen der Nichtübereinstimmung zwischen Madsens und Lubenaus Versuchen, denn da Madsen bei seinen Versuchen immer gewöhnliche Kalbfleischbouillon anwandte, welche immer kleine Zuckermengen enthält, mußte der Umschlag bei einem so niedrigen Anfangstiter der Bouillon zeitig kommen und dieselbe alkalisch werden; da Lubenau bei seinen Versuchen unter Zusatz von Zucker zu der ganz zuckerfreien Bouillon immer einen großen Prozentsatz Glukose gebrauchte (z. B. von 1—10 Proz.), mußte die Bouillon in kurzer Zeit stark sauer werden, und in den verhältnismäßig kurzen Versuchen würde sich niemals ein wirklich charakteristischer Umschlag bilden.

In Hinsicht auf die Bouillonprobe, welche unverändert blieb, also zu welcher beim Versuch kein Zucker zugesetzt wurde, bildete sich natürlicherweise keine Säure, da die Coli-Bacillen ja schon im Vorwege allen ursprünglich vorhandenen Zucker gespalten hatten und die gebildete Säure schon vor dem Versuch neutralisiert worden war. Dieser Versuch kann also so aufgefaßt werden, als wenn die Coli-Bacillen den ersten Abschnitt der Bouillonumbildung ausgeführt hätten, die ganze Steigerung der Säuregrade und vielleicht den Anfang zum Umschlag. Die Diphtheriebacillen sind nun in diesem Stadium der Kultur in ihren Platz eingesetzt und können natürlicherweise nur mit zunehmender Alkalibildung fortsetzen.

Tabelle 8.

Wechselnde Zuckermengen auf Cibill-Bouillon.

Proz. Glukose	0	0,005	0,01	0,05	0,1	0,25	0,5
Anfangstiter	1	1	3	1	1	3	2
nach 2 Tagen	4†	6	7	10	15	26	23
„ 3 „	3†	5†	6 †	11	16	25	27
„ 4 „	3	3†	3,5†	9	17	27	27
„ 5 „	0	0	0	6	14	27	29
„ 7 „	÷ 7	÷ 7	÷ 7	÷ 4,5††	6††	26	31
„ 17 „	÷20	÷20	÷20	÷ 9	÷ 8	26	32

Tabelle 9.

Wechselnde Peptonmengen auf Cibill-Bouillon + 0,1 Proz. Glukose.

Proz. Pepton	1	3	5	7	10
Anfangstiter	2	3	0	0	10
nach 2 Tagen	15	16††	17††	24††	25
„ 3 „	16	11††	12††	13††	27
„ 4 „	16	6††	6††	4††	11†
„ 5 „	12	÷ 2	÷ 3	÷ 2	9
„ 7 „	6††	÷10	÷12	÷ 9	÷10
„ 17 „	÷10	÷10	÷18	÷22	÷20

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ein ganz gleicher Versuch, welcher in aus Cibills Fleischextrakt hergestellter Bouillon unter Zusatz von 1 Proz. Pepton ausgeführt wurde, fiel ganz wie dieser aus (Tabelle 8); der äußerst geringe Inhalt an Zucker in dem Fleischextrakte wirkte nicht auf das Resultat des Versuches ein.

Gleichzeitig wurde ein Versuch mit steigenden Peptonkonzentrationen ausgeführt, auf diese Cibill-Bouillon + 0,1 Proz. Glukose; es zeigte sich, daß auch die Peptonkonzentrationen Einfluß auf den Säuregrad hatten, und daß dieser proportional der zugesetzten Peptonmenge war (Tabelle 9). Dieses ist wahrscheinlich dem stärkeren Wachstum und den leichteren Wachstumsbedingungen, welche die Hinzufügung reichlicherer Peptonmengen den Diphtheriebacillen gibt, zu danken, oder man kann möglicherweise sich auch denken, daß entweder etwas Zucker unverändert geblieben oder vielleicht zu nicht sauren Bestandteilen bei den niedrigen Peptonkonzentrationen umgebildet worden ist, oder daß die Peptonbestandteile direkt an der Säurebildung teilnehmen, indem sie zu der Bildung von einem (oder mehreren) säurebildenden Enzym beitragen, dergestalt, daß sich die meiste Säure bei der größten Peptonkonzentration abspaltet. Auch hier folgt der Umschlag schnell nach, und alle Kulturen werden in kurzer Zeit alkalisch.

Noch viel deutlicher geht dies aus einem Versuch hervor, welcher mit einer Bouillon ausgeführt wurde, welche man in der Weise erhielt, daß man eine Bouillonkultur mit Bact. coli 14 Tage bei 37° hinstellte, worauf diese filtriert und autoklaviert wurde, zum Schluß neutralisierte man mit n. HCl die große, durch das lange Wachstum der Coli-Bacillen gebildete Alkalimenge.

In einer solchen Bouillon wachsen die Diphtheriebacillen beinahe ohne Säure oder Alkali zu bilden: diese eignet sich deshalb ausgezeichnet zu Versuchen wie diese, wo man unter Zusatz von Zucker und Pepton die Einwirkung dieser Bestandteile auf Säure- und Alkalibildung zu studieren wünscht.

Die Bouillon wurde in 2 Teile geteilt, zu der einen Hälfte setzte man 0,2 Proz. Glukose zu. Darauf verteilte man beide Arten Bouillon auf Kolben, welche jede ca. 200 ccm erhielten. Die Alkaleszenz war nach der Sterilisierung ca. ÷ 3. Zu der 0,2 Proz. Glukose enthaltenden Bouillon wurde Pepton von 0,05 bis 1 Proz. zugesetzt. Zu der anderen Bouillon setzte man Glukose von 0,05 bis 1 Proz. zu (Tabelle 10 bezw. 11). Was zeigten nun diese Versuche?

Der erste Teil dieses Versuches zeigt, daß die Diphtheriebacillen in dieser Bouillon, in welcher man nur stark gespaltene Bestandteile vorfand, welche von ursprünglich in Fleischwasser und Wittes Pepton enthaltenem Zucker und Eiweißstoffen stammten, daß die Diphtheriebacillen hier unter Zusatz von Glukose Säure, selbst in großer Menge, zu bilden vermögen.

Diphtheriebacillen konnten also in einer Bouillon, welche nur stark gespaltene Stickstoffverbindungen enthielt, das Wachstum hauptsächlich durch Spaltung vorhandener Zuckerarten fortsetzen, und konnten diese Spaltung selbst noch dann weiterführen, als sich schon eine sehr bedeutende Menge Säure gebildet hatte. In Coli-Bouillon allein, ohne irgendwelchen Zusatz, vermochten die Diphtheriebacillen wohl auch noch das Wachstum fortzusetzen, aber die Bedingungen waren hier so ungünstige, daß sich weder irgendeine Hautbildung zeigte, noch eine größere Reaktionsveränderung der Bouillon. Der Zusatz einer geringen

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Menge Glukose bewirkte eine Säurebildung proportional dem Zusatz, und, wie bei Kulturen in gewöhnlicher Bouillon, entstand hier auch ein Umschlag. Die Alkalibildung war hier jedoch nur sehr schwach und wurde von einer sekundären Säurebildung gefolgt. Bei Zusatz von $^1/_2$ bis 1 Proz. Glukose entstand endlich so viel Säure, daß der Umschlag in der Versuchszeit sich nicht zeigte, oder wahrscheinlich bei jenem Versuche, wo die Stickstoffnahrung so minimal war, ganz verhindert wurde.

Tabelle 10.
Wechselnde Glukosemengen auf Bouillon 14 Tage mit Coli vergoren.

Proz. Glukose	0	0,005	0,1	0,3	0,5	1
Anfangstiter	÷2	÷3	÷ 3	÷ 3	÷ 2	0
nach 2 Tagen	÷2	6	11	19	22	20
„ 3 „	0	4	7	20	24	28
„ 4 „	0	3	8†	18	28	29
„ 5 „	0	0	3†	16	26	24
„ 6 „	0	3	3†	20	25	30
„ 7 „	0	3	2†	22	28	34
„ 8 „	0	0	2	21	28	34
„ 13 „	÷7	÷7	÷ 7	18	28	38
„ 19 „	÷6	÷7	÷ 6	20	36	44
„ 24 „	÷4	÷4	÷ 2	20	38	46
„ 33 „	0	÷6	2	÷ 3††	48	76
„ 41 „			8	1	52	77

Der zweite Teil dieses Versuches zeigt (Tabelle 11), daß der Peptonzusatz zu einer solchen Bouillon, zu welcher 0,2 Proz. Glukose hinzugefügt worden waren, einen erhöhten Einfluß sowohl auf die Säurebildung als auch auf die Bildung eines Alkaliumschlages hatte, und daß dieser Einfluß proportional der zugefügten Peptonmenge war.

Tabelle 11.
Wechselnde Peptonmengen auf Bouillon 14 Tage mit Coli vergoren + 0,2 Proz. Glukose.

Proz. Pepton	0	0,05	0,1	0,5	1
Anfangstiter	÷ 2	÷ 3	÷ 3	÷ 3	÷ 3
nach 2 Tagen	15	16	18	20	23
„ 3 „	16	16	18	16	13††
„ 4 „	16	16	18	12††	8††
„ 5 „	14	14	16	10†	6†
„ 6 „	16	16	16	0†	÷ 2†
„ 7 „	16	16	16	÷ 3†	÷ 6†
„ 8 „	16	16	6††	÷ 3	÷ 7
„ 13 „	14	10†	÷ 6††	÷ 8	÷10
„ 19 „	14	÷ 6††	÷ 2	÷ 8	÷ 9
„ 24 „	14	0	0	÷ 1	0
„ 33 „	÷ 4††	3	2	3	4
„ 41 „	2	10	8	10	14

Es geht also hieraus hervor, daß die höheren und mehr zusammengesetzten, organischen Stickstoffverbindungen, wie man sie z. B. in Bouillon und Wittes Pepton findet, neben einem vermehrten Einfluß auf die Säurebildung des Zuckers (die Enzymbildung geht wahrscheinlich aus diesen Bestandteilen hervor), einen beschleunigenden Einfluß auf den Umschlag und die nachfolgende Alkalibildung hatten; man muß annehmen, daß die alkalischen, sich hierbei bildenden Produkte hauptsächlich von diesen Stickstoffverbindungen abgespalten werden. Zum Schluß bildete sich in allen Kulturen wieder Säure. Diese Säure-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bildung, welche ich auch in meinem Nachprüfungsversuche No. 4 (Tabelle 4) bemerkte, und der sich erst nach Verlauf von ca. 5 Monaten zeigte, kam hier schon zu einem so frühen Zeitpunkt, weil die Bouillonbestandteile hier im Vorwege bei dem intensiveren Wachstum der Coli-Bacillen stark gespalten waren.

Man muß annehmen, daß diese sekundäre Säurebildung bei der weiteren Spaltung der Spaltungs- und Neutralisationsprodukte des Umschlages und der Alkalibildung stattfindet; diese hat also einen ganz anderen Ursprung als die primäre Säurebildung, welche sich, wie bekannt, von dem enthaltenen Zucker herschreibt.

Die Entwickelung einer Diphtheriekultur in Bouillon kann man also folgendermaßen auffassen:

Diphtheriebacillen bilden beim Anfang in Bouillon immer Säure, da in der Bouillon immer Zucker vorhanden ist; dieser kann selbstverständlich (wie in Th. Smiths und Lubenaus Versuchen) entfernt werden durch das Besäen der Bouillon mit einer anderen Bakterie, bis aller Zucker gespalten ist. Aber in Wirklichkeit ist dennoch nichts anderes vorgegangen, als daß die Diphtheriebacillen in ihrem ersten Stadium in Bouillon durch ein anderes Bakterium ersetzt worden sind. An dieser Säurebildung nimmt hauptsächlich der Zucker teil; nachdem dieser vollständig verbraucht ist (entweder von Diphtheriebacillen oder einem anderen Bakterium), bildet sich ein Umschlag in der Reaktion. Dieser Umschlag kann ausbleiben, wenn die Kulturen so sauer werden, daß die Bacillen vor dem Eintreten absterben. Bei solchen Zufällen muß man auf den Umschlag verzichten, aber in allen anderen Fällen wird sich ein solcher früher oder später bilden, und dieser wird von einer schnell zunehmenden Alkalibildung begleitet, die die Kulturen stark alkalisch macht. Dieses letztere verdankt man hauptsächlich dem Inhalt an Albumosen, Peptonen und ähnlichen Stickstoffverbindungen der Bouillon. Während des Umschlages hat man das Optimum des Wachstums der Diphtheriebacillen, das sich durch eine reichliche Hautbildung und Trübung der Bouillon äußert. Nachdem die Kulturen in einem längeren Zeitraum, ca. 2—4 Monate, alkalisch gewesen sind, bildet sich wiederum Säure, aber diese sekundäre Säurebildung hat ihren Ursprung in den Neutralisationsprodukten des Umschlages und ist deshalb verschieden von der primären, welche aus dem enthaltenen Zucker hervorging.

Zusammenfassung.

1) Bei Nachprüfung der Versuche Madsens und Lubenaus zeigte es sich, daß das Resultat das gleiche war, wie beide Forscher es angegeben hatten.

2) Dagegen zeigte es sich, daß Lubenaus Kritik der Untersuchungen Madsens hinfällig war, teils begründet auf ein direktes Mißverständnis der Technik Madsens, teils weil Lubenaus Versuchsbedingungen von denen Madsens verschieden waren.

3) Dadurch, daß man Glukose zu einer ganz zuckerfreien Bouillon setzte, zeigte es sich, daß der Säuregrad proportional dem Zuckerzusatz war, und daß in Kulturen mit gewöhnlicher Alkaleszenz (+ 4) immer ein alkalischer Umschlag erschien, sobald der Zuckerzusatz nicht über 0,25 Proz. war.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4) Diphtheriekulturen in ganz zuckerfreier Bouillon (nach Th. Smith) kann man auffassen als eine Kultur, in welcher der Umschlag schon stattgefunden hat, indem die Coli-Bacillen die Säurebildung ausgeführt haben, die Diphtheriebacillen beginnen hier sofort mit der Alkalibildung.

5) Aber nicht nur allein Glukose hat Einwirkung auf die Säurebildung, denn die Versuche mit wechselnden Peptonmengen bei derselben Bouillon mit gleichem Prozentsatz Glukose gaben ebenfalls steigende Säuregrade, proportional dem Peptonzusatz; jedoch muß man hier annehmen, daß dieses nicht einer Säurebildung von stickstoffhaltigen Bestandteilen zu verdanken ist, sondern durch das reichlichere Wachstum der Diphtheriebacillen bei stärkeren Peptonkonzentrationen verursacht wird.

6) Jede Entwickelung einer Diphtheriekultur in Bouillon kann hiernach theoretisch in folgender Weise gedacht werden:

I. Primäre Säurebildung.
II. Umschlag.
III. Alkalibildung.
IV. Sekundäre Säurebildung.

Nachdruck verboten.

Ueber die Dysenteriegifte und ihre Antikörper.

[Aus dem Hygienischen Institut der Königl. Universität Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer.)]

Von Dr. med. **Georg Bessau,** Assistenten des Instituts.

Die Antitoxinfrage bei der Dysenterie ist in den letzten Jahren vielfach Gegenstand der Erörterung gewesen. Während namentlich Kraus und seine Schule eine antitoxische Therapie der Ruhr begründet zu haben glauben, hat R. Pfeiffer von jeher die Anschauung vertreten, daß — wenn überhaupt dem Ruhrserum nachweisliche Heilwirkungen zugesprochen werden können — diese auf seinem Gehalt an bakteriziden Immunkörpern beruhen, daß somit das Ruhrserum keine antitoxischen, sondern lediglich antiinfektiöse Wirkungen ausübe. Erst im vorigen Jahre hat R. Pfeiffer in Gemeinschaft mit Ungermann die Frage nach der Wirksamkeit des von Kraus hergestellten, angeblich antitoxischen Ruhrserums einer eingehenden experimentellen Prüfung unterzogen, deren Ergebnisse sich kurz folgendermaßen zusammenfassen lassen:

1) In dem Krausschen Ruhrserum existiert gegenüber dem Kaninchengift der Ruhrbacillen (Ruhr Shiga-Kruse) ein echtes, dem Gesetz der Multipla folgendes Antitoxin.

2) So deutlich die Wirkung desselben ist, wenn die Ruhrbacillen mit dem Serum gemischt injiziert werden, so merkwürdig ist die Tatsache, daß im Reagensglase keine Entgiftung der Ruhrbacillen durch das Serum stattfindet. Ruhrbacillen, die mit dem Krausschen Serum längere Zeit in Kontakt waren und dann wieder von ihm getrennt wurden, erwiesen sich als toxisch.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3) Gegenüber dem Meerschweinchengift der Ruhrbacillen ist in dem Krausschen Serum kein Antitoxin nachweisbar, woraus folgt, daß Kaninchen- und Meerschweinchengift nicht identisch sind.

4) Bei der Ruhrerkrankung des Menschen spielt nur das Meerschweinchengift eine Rolle; es folgt dies

a) aus der Symptomatologie der beiden Gifte,

b) aus der Existenz der Ruhr Flexner, bei der keine für das Kaninchen spezifische Gifte vorhanden sind,

c) aus einem Menschenversuch, der ergab, daß das Kraussche Serum kein Antitoxin gegenüber dem Menschengift enthält.

Diese Resultate sind nun in einer kürzlich aus dem Wiener Institut erschienenen Arbeit von St. Bächer und M. Laub [1]) angegriffen worden. Diese Autoren prüften den Pfeifferschen Reagensglasversuch nach und kamen dabei zu „diametral entgegengesetzten" Resultaten, indem sie fanden, daß die Ruhrbacillen nach dem Kontakt mit dem spezifischen Ruhrserum atoxisch geworden waren. Ferner machten sie die Beobachtung, daß bei Meerschweinchen das intraperitoneal dargereichte Ruhrserum, wenn es 24 Stunden vor der ebenfalls intraperitoneal verabfolgten Giftdosis injiziert wird, einen regelmäßigen und deutlichen Effekt auf die Vergiftung der Tiere besitzt, und stellten auf Grund dieser Beobachtung die Behauptung auf. daß auch gegenüber dem Meerschweinchengift ein Antitoxin existiere und somit die Annahme, daß das Kaninchengift von dem Meerschweinchengift verschieden sei, nicht zu Recht bestehe.

Herr Geheimrat Pfeiffer beauftragte mich, diese Befunde nachzuprüfen und nochmals die Antitoxinfrage bei der Dysenterie experimentell zu untersuchen. Für die Anregung zu dieser Arbeit, für das gütige Interesse und die vielfache Unterstützung bei der Ausführung derselben möchte ich mir auch an dieser Stelle gestatten, ihm meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit hat Herr Geheimrat Pfeiffer bereits auf dem diesjährigen Mikrobiologentage in Berlin vorgetragen [2]).

Auf unsere Bitte stellte uns Herr Prof. Kraus in liebenswürdigster Weise zwei verschiedene Kulturen der Shigaschen Dysenteriebakterien und eine größere Quantität seines Ruhrserums zur Verfügung, wofür ich ihm zu größtem Danke verpflichtet bin. Von den beiden übersandten Ruhrstämmen, Nepustil und Müller, habe ich nur den letzteren, der sich in seinen toxischen Wirkungen überlegen erwies, zu den folgenden Versuchen verwandt.

I. Kaninchenversuche.

Ich suchte zunächst die Dosis letalis minima der 24-stündigen, bei 56° C abgetöteten Dysenterieschrägagarkultur für ca. 1300 g schwere Kaninchen bei intravenöser Injektion zu ermitteln.

Wir sehen, daß diejenigen Tiere, welche 2, 1 und $^1/_2$ Oese bekommen haben, akut gestorben sind. Interessant ist das Verhalten derjenigen Kaninchen, denen kleinere Kulturmengen injiziert wurden. Tier 59 mit $^1/_4$ Oese erkrankt nach 3 Tagen an schweren Paresen der vorderen und hinteren Extremitäten, von denen es sich aber völlig erholt, um dann später marastisch zugrunde zu gehen. Tier 60 mit $^1/_{10}$ Oese stirbt bereits nach 3 Tagen, ohne daß paretische Erscheinungen bei ihm

1) Bächer, St., und Laub, M., Zur Wirkungsweise des Dysenterieserums. (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 4.)

2) Vergl. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 47. Beiheft.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

beobachtet werden konnten; das Tier zeigte nur starke Gewichtsabnahme. Der Ruhrstamm „Müller“ besitzt demnach hochgradige toxische Wirkungen, die akut tötende Dosis beträgt ca. $^1/_2$ Oese (= 1 mg).

Tabelle I.

24-stündige Dysenterie-(„Müller“-)schrägagarkultur. 1 Stunde bei 56° C abgetötet. Kultur ist steril.

	Erhält intravenös	nach 1 Tage	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen
Kaninchen B 55 (1200 g)	2 Oesen	Exitus	.	.	.	.	.
Kaninchen B 56 (1420 g)	1 Oese	Exitus	.	.	.	.	.
Kaninchen B 57 (1100 g)	$^1/_2$ Oese	Exitus	.	.	.	.	.
Kaninchen B 59 (1300 g)	$^1/_4$ Oese	nicht recht munter, 1344 g	nicht recht munter, 1270 g	vordere und hintere Extremitäten paretisch, 1210 g	Paresen noch sehr stark, aber eher etwas geringer, 1188 g	Paresen sind zurückgegangen, 1180 g	Paresen sehr gering, 1230 g
Kaninchen B 60 (1340 g)	$^1/_{10}$ Oese	gesund, 1380 g	gesund, 1245 g	Exitus	.	.	.

	Erhält intravenös	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	nach 10 Tgn.	nach 11 Tgn.	nach 12 Tgn.	Bemerkungen
Kaninchen B 55 (1200 g)	2 Oesen	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 56 (1420 g)	1 Oese	.	.	.	.	.	.	Sektion: kleine nekrotische Herde in der Lunge. Herzblut steril
Kaninchen B 57 (1100 g)	$^1/_2$ Oese	.	.	.	.	.	.	Sektion: im Dickdarm vereinzelte kleine Blutungen. Herzblut steril
Kaninchen B 59 (1300 g)	$^1/_4$ Oese	munter, 1116 g	symptomlos 1130 g	symptomlos 1218 g	symptomlos 1220 g	symptomlos 1160 g	.	† nach 15 Tagen. Sektion: in der Leber Eingeweidewürmer
Kaninchen B 60 (1340 g)	$^1/_{10}$ Oese	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril

Den antitoxischen Einfluß des Krausschen Serums habe ich in Tabelle II untersucht. Ich injizierte den Versuchstieren 1 Oese Kultur (= dem doppelten der akut tötenden Dosis) gemischt mit fallenden Mengen des Serums.

Tabelle II ergibt sehr interessante Resultate. Wir sehen, daß, während das Kontrolltier mit 1 Oese Kultur ganz akut starb, sämtliche Serumtiere über das akute Vergiftungsstadium hinwegkamen, und zwar, wie wir ausdrücklich hervorheben möchten, ohne die geringsten Andeutungen von Paresen. Es zeigt sich also, daß schon relativ kleine Serumdosen imstande sind, die paretischen Wirkungen des Ruhrgiftes zu paralysieren. Nicht aber sind sie imstande, sämtliche Krankheits-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril. Es wurden gleiche Kulturmengen mit verschiedenen Serummengen gemischt, alle Röhrchen auf 2 ccm aufgefüllt und die Gemische 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

	Erhält intravenös	nach 1 Tage	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen	nach 7 Tagen
Kaninchen B 61 (1090 g)	1 Oese + 1,0 Serum	symptomlos, 1040 g	symptomlos, 1010 g	symptomlos, 986 g	symptomlos, 994 g	symptomlos, 1006 g	symptomlos, 968 g	symptomlos, 976 g
Kaninchen B 62 (1005 g)	1 Oese + 0,5 Serum	symptomlos, 850 g	symptomlos, 850 g	symptomlos, 858 g	Exitus	.	.	.
Kaninchen B 63 (1090 g)	1 Oese + 0,25 Serum	symptomlos, 900 g	symptomlos, 834 g	symptomlos, 846 g	symptomlos, 870 g	symptomlos, 847 g	symptomlos, 806 g, abends plötzlicher Exitus	.
Kaninchen B 64 (955 g)	1 Oese + 0,1 Serum	symptomlos, 890 g	matt, 840 g	matt, 796 g	matt, 752 g	symptomlos, 722 g	symptomlos, 706 g	symptomlos, 690 g
Kaninchen B 65	1 Oese	Exitus	.	.	.	.	.	.

	Erhält intravenös	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	nach 10 Tagen	nach 11 Tagen	nach 12 Tagen	Bemerkungen
Kaninchen B 61 (1090 g)	1 Oese + 1,0 Serum	symptomlos, 985 g	symptomlos, 925 g	symptomlos, 890 g	.	.	Bleibt gesund
Kaninchen B 62 (1005 g)	1 Oese + 0,5 Serum	.	.	.	.	.	Sektion: In der Lunge glasige Knötchen, die frei von Mikroorganismen (auch Tuberkelbacillen) sind. Herzblut steril
Kaninchen B 63 (1090 g)	1 Oese + 0,25 Serum	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 64 (955 g)	1 Oese + 0,1 Serum	symptomlos, 680 g	sehr matt, 640 g	sehr schwach, aber nicht paretisch, 624 g	Exitus	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 65	1 Oese	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril

erscheinungen des Ruhrgiftes zu verhindern. Im weiteren Verlauf des Versuches sehen wir alle Serumtiere stark an Gewicht abnehmen, und nur das Tier mit der größten Serumdosis (1,0 ccm) erholte sich wieder

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von seinen marastischen Erscheinungen, während die Tiere mit 0,1, 0,25 und 0,5 ccm kachektisch zugrunde gingen. Wir haben also die bedeutsame Tatsache vor uns, daß das Krausssche Serum gegenüber den verschiedenen Aeußerungen des Ruhr-Shiga-Giftes, den Paresen und dem Marasmus, in ganz verschiedenen Dosen wirkt. Auch sei schon hier darauf hingewiesen, daß nicht allein quantitative, sondern auch qualitative Differenzen in der Wirksamkeit des Serums gegenüber den beiden soeben erwähnten Erscheinungen des Ruhrgiftes bestehen. Gegenüber den paretischen Symptomen findet bei genügenden Serumdosen eine völlige Aufhebung der Giftwirkung statt, die Tiere zeigen auch nicht die leiseste Andeutung von paretischen Erscheinungen. Ganz anders dagegen die Wirkung des Serums gegenüber dem marastischen Symptomenkomplex. Die Tiere erleiden hier auch bei relativ sehr großen Serumdosen mit nur seltenen Ausnahmen starke Gewichtsabnahme, als Zeichen dafür, daß sie unter einem Gifteinfluß gestanden haben, woraus folgt, daß das Krausssche Serum die marastischen Wirkungen des Ruhrgiftes so gut wie niemals völlig aufhebt. Auf diese Verhältnisse komme ich noch weiter unten an der Hand der Versuchsprotokolle zu sprechen und möchte nur schon hier hervorheben, daß diese Tatsachen dafür zu sprechen schienen, es könnten bei der Ruhrvergiftung der Kaninchen verschiedene Gifte und bei der Entgiftung durch das Immunserum verschiedene Antikörper beteiligt sein.

Zunächst möchte ich auf diejenigen Versuche eingehen, in denen wir mit der Kraus schen Schule nicht übereinstimmen. Es handelt sich lediglich um den Pfeifferschen Neutralisierungsversuch, bei dem — im Gegensatz zu R. Pfeiffer — St. Bächer und M. Laub gefunden haben, daß eine Entgiftung der Ruhrbacillen im Reagensglase stattfindet. Analog den früheren Versuchen, mischte ich im Reagensglase Kultur und Serum, und zwar nahm ich in dem in Tabelle III wiedergegebenen Versuch auf je 3 Oesen Kultur 6 ccm Serum, eine Dosis, welche nach dem Versuch in Tabelle II zur Entgiftung der Bacillen völlig ausreichen mußte. Dieses Gemisch, das in 2 verschiedenen Proben angesetzt wurde, blieb 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, die eine Probe, nachdem sie 1 Stunde lang im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur geschüttelt worden war. Dann wurde abzentrifugiert, der Bakterienrückstand 1mal mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich gewaschen und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt in der Weise, daß 1,0 ccm der Emulsion 1 Oese Kultur enthielt.

Das Resultat dieses Versuchs ist ein absolut eindeutiges: Die Ruhrbacillen sind trotz des langen Kontaktes mit großen Mengen Krausschen Serums toxisch geblieben. Sämtliche Versuchstiere sind paretisch erkrankt und die Kaninchen, welche 1 bezw. $1^1/_2$ Oesen erhalten hatten, gestorben. Nur die Tiere mit den kleineren Kulturmengen ($^1/_5$ und $^1/_3$ Oese) erholten sich wieder von ihren Paresen und sind bemerkenswerterweise nicht marastisch geworden, sondern erholten sich auch wieder von ihrem Gewichtsverlust und blieben dauernd am Leben. Es schien also, als wenn die mit dem Krausschen Serum vorbehandelte Kultur ihre paretischen Giftwirkungen bewahrt, ihre marastischen dagegen bis zu einem gewissen Grade eingebüßt hatte.

Bemerkt sei noch, daß die mit der vorbehandelten Kultur injizierten Kaninchen sämtlich später erkrankten, als das Kontrolltier mit der unvorbehandelten Kultur. Worauf diese Tatsache zurückzuführen ist, wird sich aus dem folgenden unschwer erkennen lassen.

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle III.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Stunde bei 56° C abgetötet; gemischt. Das eine Röhrchen (A) wird ab und zu umgeschüttelt, das andere (B) kommt Zimmertemperatur stehen. Bei A entwickelt sich eine grobflockige Agglutination, bei stand in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dann in je 3 ccm NaCl möglichst

		Erhält intravenös	nach 1 Tage	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen
Kaninchen B 71 (1290 g)	aus Röhrchen A	1,5 ccm	zunehmende Paresen, nachmittags Exitus	.	.	.
Kaninchen B 72 (1300 g)	aus Röhrchen A	1,0 ccm	symptomlos, 1104 g	an vorderen und hinteren Extremitäten paretisch, 1062 g	Exitus	.
Kaninchen B 73 (1350 g)	aus Röhrchen A	0,2 ccm	symptomlos, 1328 g	symptomlos, 1302 g	leichte Paresen der vorderen und hinteren Extremitäten, 1190 g	vordere Extremitäten leicht paretisch, 1108 g
Kaninchen B 68 (1360 g)	aus Röhrchen B	1,5 ccm	symptomlos, 1276 g	Exitus	.	.
Kaninchen B 69 (1230 g)	aus Röhrchen B	1,0 ccm	symptomlos, 1180 g	in agonalem Zustand	Exitus	.
Kaninchen B 70 (1300 g)	aus Röhrchen B	0,35 ccm	symptomlos, 1270 g	symptomlos, 1272 g	paretisch, namentlich an den vorderen Extremitäten, 1234 g	schwer paretisch, ganz besonders an den vorderen und hinteren Extremitäten und im Bereich der Halsmuskulatur, 1164 g
Kaninchen B 67 (1350 g)		1 Oese	Exitus	.	.	.

Ich habe nun diesen Versuch noch einmal mit der Modifikation wiederholt, daß ich Kultur und Serum 20 Stunden lang im 37°-Thermostaten in Kontakt ließ. Tabelle IV zeigt das Resultat.

Die beiden Kaninchen, bei welchen die Dosis des injizierten Bakterienrückstandes $1\frac{1}{2}$ und 1 Oese entsprach, sind an typischen Lähmungen erkrankt und gestorben, während das Tier, welches den Bakterienrückstand von $\frac{1}{2}$ Oese erhielt, ohne paretische und marastische Erscheinungen mit dem Leben davonkam. In diesem Versuch zeigte sich also tatsächlich eine gewisse Giftabschwächung. Dieselbe machte sich auch bei den Tieren mit $1\frac{1}{2}$ und 1 Oese vorbehandelter Kultur dadurch bemerkbar, daß dieselben später erkrankten, als das Kontrolltier. Bei dieser Giftabschwächung handelt es sich jedoch keinesfalls um eine echte Giftneutralisation; es geht dies mit aller Bestimmtheit aus den quantitativen Verhältnissen hervor. Die verwandte Serumdosis hätte ausreichen müssen, die Giftwirkung — speziell die paretische — viel größerer Kulturmengen völlig aufzuheben, wenn im Reagensglase eine Bindung des die Paresen

Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle III.

Kultur ist steril. Es werden in 2 Röhrchen je 3 Oesen Kultur und 6 ccm Ruhrserum auf 1 Stunde in den Schüttelapparat. Beide Gemische bleiben ca. 20 Stunden bei B sind die Flocken bedeutend kleiner. Die Bakterien werden abzentrifugiert, der Rückfein verteilt. Es entspricht also jeder Kubikzentimeter 1 Oese Kultur.

nach 5 Tagen	nach 6 Tagen	nach 7 Tagen	nach 8 Tgn.	nach 9 Tgn.	nach 10 Tgn.	nach 11 Tgn.	Bemerkungen
.	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Paresen nicht mehr deutlich nachweisbar, 1120 g	gesund, 1155 g	gesund, 1244 g	.	.	.	.	Bleibt gesund
.	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	.	.	Sektion: Blutungen in der Schleimhaut des Dickdarmes. Herzblut steril
Paresen geringer, 1090 g	Paresen nicht mehr deutlich, 1075 g	gesund, 1174 g	.	.	.	.	Bleibt gesund
.	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril

verhütenden Antikörpers an den Bacillenleib stattfinden würde. Die beobachtete Giftabschwächung ist sehr leicht erklärlich. Erstens nämlich ist es selbst bei sorgfältigstem Waschen des Bakterienrückstandes ganz unmöglich, das Serum quantitativ wieder zu entfernen, geringe Spuren werden in jedem Falle in der Bacillenemulsion haften bleiben, zweitens aber steht fest, daß ein Teil des Giftes durch die Kochsalzlösung und durch den Kontakt mit dem Serum ausgelaugt wird und in Lösung übergeht, so daß der Bakterienrückstand durch diese rein physikalischen Verhältnisse an Toxizität wesentlich einbüßt.

Somit führen alle Versuche übereinstimmend zu dem zweifellosen Ergebnis, daß die Bacillen durch den Kontakt mit den Krausschen Serum nicht entgiftet werden, daß mit anderen Worten eine Neutralisation des Ruhrgiftes durch das Kraussche Serum im Reagensglase nicht stattfindet. Wenn Bächer und Laub zu anderen Resultaten gelangt sind, so kann das verschiedene Gründe haben. Möglicherweise haben die genannten Autoren nicht mit genügen-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:11 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle IV.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur. 1 Stunde bei 56° C abgetötet. Es werden 3 Oesen mit 6 ccm Ruhrserum gemischt, das Gemisch, welches häufig umgeschüttelt wird, bleibt 20 Stunden im 37°-Thermostaten. Dann wird abzentrifugiert, der Bakterienrückstand in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und darauf möglichst fein in 3 ccm Kochsalzlösung verteilt. Es ist 1 Oese = 1 ccm.

	Erhält intravenös	nach 1 Tage	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen
Kaninchen B 77 (1230 g)	1,5 ccm	symptomlos, 1225 g	symptomlos, 1220 g	schwer paretisch an vorderen u. hint. Extremitäten. Opisthotonus. 1086 g	Exitus	.	.
Kaninchen B 78 (1320 g)	1,0 ccm	symptomlos, 1390 g	schwer paretisch an vorderen u. hint. Extremitäten, 1290 g	Exitus	.	.	.
Kaninchen B 79 (1300 g)	0,5 ccm	symptomlos, 1340 g	symptomlos 1310 g	symptomlos 1286 g	symptomlos, 1345 g	symptomlos, 1355 g	symptomlos, 1245 g
Kaninchen B 80 (1400 g)	1 Oese Kultur	totale Parese, Exitus	.	.	.	.	

	Erhält intravenös	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tg.	nach 10 Tg.	nach 11 Tg.	nach 12 Tg.	Bemerkungen
Kaninchen B 77 (1230 g)	1,5 ccm	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 78 (1320 g)	1,0 ccm	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 79 (1300 g)	0,5 ccm	symptomlos, 1275 g	symptomlos, 1300 g	.	.	.	.	Tier bleibt gesund
Kaninchen B 80 (1400 g)	1 Oese Kultur	.	.	.	.	.	.	Sektion: Im Dickdarm kleine Blutungen. Herzblut steril

der Sorgfalt das Serum von der Kultur wieder getrennt. Auch sei bemerkt, daß sie diese Versuche mit dem Stamm „Nepustil“ ausführten, der in seinen Giftwirkungen weniger konstant zu sein scheint, und daß sie nie über die Dosis von 1 Oese hinausgingen, so daß vielleicht schon ganz geringe Serumreste, die in der Bacillenemulsion zurückgeblieben waren, zu falschen Resultaten führen konnten. Wie dem auch sei, wir glauben diese Frage jetzt endgültig entschieden zu haben [1]).

Es gibt noch einen Weg, um zu demonstrieren, daß im Reagensglase eine derartige Bindung, wie sie Bächer und Laub annehmen, nicht existiert. Es durfte sich nämlich — auch durch noch so große Kultur-

1) Daß die Bindung im Reagensglase nicht etwa durch die bei der Abtötung der Ruhrbacillen eintretende Gerinnung des Bakterienprotoplasmas verhindert wird, zeigen während des Druckes dieser Arbeit angestellte Versuche, wo lebende Bacillen mit Ruhrserum in Kontakt gebracht wurden. Auch die sensibilisierten lebenden Bacillen töten die Tiere unter schweren paretischen Erscheinungen Man könnte dagegen einwenden, daß im Tierkörper eine Vermehrung der injizierten Bacillen eingetreten sei, obwohl dies bei dem bekannten Verhalten der Ruhrbacillen im Tierkörper an sich sehr unwahrscheinlich ist. Um aber auch diesen Einwand zu entkräften, habe ich die sensibilisierten und gewaschenen Bacillen 1 Stunde bei 56° C abgetötet (Kontrolle: steril) und injiziert mit dem Erfolg, daß auch dieses Kaninchen an schwersten Paresen nach 1 Tage zugrunde ging.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mengen — der antitoxische Effekt des Serums nicht erschöpfen lassen. Ich habe zahlreiche Erschöpfungsversuche angestellt, und zwar zunächst in der Form, wie ihn beispielsweise der Versuch der Tab. V wiedergibt.

Tabelle V.

Es wurden gemischt: 2,0 ccm Ruhrserum + 50 mg Kultur (24-stündige Agarkultur, in feuchtem Zustande gewogen, 100 mg in 1,0 phys. NaCl aufgeschwemmt und 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril), 2 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am nächsten Morgen klar zentrifugiert, das Serum abermals mit 50 mg Kultur versetzt, 3 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am nächsten Morgen wieder abzentrifugiert und das klare Serum mit 1 Oese Ruhrkultur (24-stündig, 1 Stunde bei 56° C abgetötet) versetzt, das Gemisch bleibt 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen (keine Spur von Agglutination) und wird dann Kaninchen B 288 intravenös injiziert.

	nach 1 Tag	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen
Kaninchen B 288 (1225 g)	Sehr schwach, richtet sich häufig garnicht auf, wenn es hingelegt wird. Keine Paresen. 1135 g	Sehr schwach, Tier bleibt in der Regel auf der Seite liegen. Keine Paresen. 1005 g	Zum Skelett abgemagert, matt auf der Seite liegend. Keine Paresen. 945 g	Im Verhältnis zu seiner Schwäche auffallend munter. Keine Paresen. 885 g
Kontrolle: Kaninchen B 289: 1 Oese	Schwer paretisch. Exitus	.	.	.

	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen	nach 7 Tagen	Bemerkungen
Kaninchen B 288 (1525 g)	Munter. Keine Paresen. 940 g. (Tier trinkt viel)	symptomlos, 920 g	820 g. Keine Paresen. Nachmittags plötzlich Exitus	Sektion: In d. Leber ausgeheilte Distomengänge. Herzblut steril
Kontrolle: Kaninchen B 289: 1 Oese	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril

Das Serum wurde in der Weise erschöpft, daß 2,0 ccm 2mal hintereinander mit je 50 mg der Bakterienemulsion, deren Herstellung später bei den Meerschweinchenversuchen näher beschrieben werden wird, gemischt wurden. Nach mehrstündigem Schütteln im Schüttelapparat und sehr langem Verweilen des Gemisches bei Zimmertemperatur wurde das Serum ganz klar zentrifugiert. Tabelle V lehrt nun, daß während das Kontrolltier mit 1 Oese Ruhrkultur mit schweren Paresen erkrankte und akut zugrunde ging, das Kaninchen 288 mit 1 Oese Kultur + den beiden Kubikzentimeter erschöpften Serums zwar erkrankte und an Mattigkeit und Muskelschlaffheit litt, aber zunächst am Leben blieb und vor allem keine Spur von Paresen aufwies. Es war also durch die Vorbehandlung des Serums mit der Ruhrkultur derjenige Antikörper, welcher das Kaninchen gegen die Lähmungen erzeugende Wirkung des Ruhrgiftes schützt, nicht entfernt worden. Wir sehen darin einen neuen Beweis für unsere Behauptung, daß im Reagensglase keine Bindung der in Frage kommenden Substanzen erfolgt.

Wenn wir nun das Tier 288 in seinem Verhalten weiter verfolgen, so beobachten wir, daß es immer schwächer wird, an Gewicht immer mehr abnimmt und schließlich marastisch zugrunde geht. Man könnte daraus schließen wollen, daß das erschöpfte Ruhrserum trotz seiner Wirksamkeit gegen die paretischen Wirkungen des Dysenteriegiftes seinen Einfluß auf die marastischen Wirkungen desselben eingebüßt habe. Aus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dem obigen Versuch einen derartigen Schluß zu ziehen, wäre indes irrig. Denn wir müssen bedenken, daß das Serum durch die lange und intensive Vorbehandlung mit großen Mengen der Bacillenemulsion, in der schon an sich ein bedeutender Teil des Giftes in Lösung übergegangen ist, toxische Eigenschaften angenommen hat. Ich habe mich mehrfach von der hochgradigen toxischen Eigenschaft eines derartigen Serums überzeugt, es kann in wenigen Stunden letal wirken oder tötet diejenigen Tiere, welche den akuten Sturm überstehen, durch chronischen Marasmus. Ich möchte besonders hervorheben, daß solch ein Serum auch für Meerschweinchen hochgradig giftig ist, wie der folgende Versuch zeigt:

Tabelle VI.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril, 3,0 Ruhrserum werden 3mal hintereinander mit je 100 mg Kultur versetzt, und zwar 7, 12 und 2 Stunden bei Zimmertemperatur miteinander unter häufigem Umschütteln in Kontakt gelassen. Zuletzt 2mal abzentrifugiert. Es erhält intraperitoneal:

		nach $3^1/_2$ Std.	nach $6^1/_2$ Stunden	nach $7^3/_4$ Stunden	Bemerkungen
Meerschweinchen B 382 (240 g)	2,5 des abzentrifugierten Serums	32,8°	28,5° (moribund)	Exitus	Sektion: Rein seröses Peritonealexsudat, mikrosk. und kulturell steril. Nebennieren leicht hyperämisch

Nachdem somit festgestellt war, daß die auf die geschilderte Weise hergestellten erschöpften Sera schon an sich toxisch waren, mußte ich zur Entscheidung der Frage, ob durch die Absättigung mit der Bacillensubstanz das Serum in bezug auf seinen Gehalt an entgiftenden Antikörpern gar keine Veränderungen erleidet oder ob das erschöpfte Serum gegenüber den marastischen Wirkungen des Ruhrgiftes machtlos ist, nach einer Methode suchen, bei welcher durch die Erschöpfung das Serum gar nicht oder möglichst wenig toxisch würde. Ich ging so vor, daß ich die Absättigung nicht mehr mit der ganzen Bacillenemulsion vornahm, sondern daß ich erst aus der Emulsion die Bacillenleiber durch scharfes Zentrifugieren ausschleuderte, die Bacillen 2mal mit physiologischer Kochsalzlösung wusch und erst den so gewonnenen Bakterienrückstand zur Erschöpfung des Serums verwandte. Ich durfte hoffen, auf diese Weise alles gelöste und leicht auslaugbare Gift entfernt zu haben. Ich versetzte das Serum mehrmals hintereinander mit großen Mengen des Bakterienrückstandes, ließ aber Serum und Kultur nur kurze Zeit bei Zimmertemperatur miteinander im Kontakt. Tatsächlich hat dieses Verfahren, wie Tabelle VII zeigt, zu dem gewünschten Ziele geführt.

In dem Versuch der Tabelle VII wurden 12 ccm Kraussches Serum 3mal hintereinander mit dem zentrifugierten und 2mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Bakterienrückstand von 250 mg Kultur vorbehandelt. Zum Schluß wurde das Serum nochmals zentrifugiert, um alle Bakterienreste gründlichst zu entfernen. Das so gewonnene „erschöpfte Serum“ wurde zur Kontrolle auf etwaige toxische Eigenschaften 3 Kaninchen in der Dosis von 1,0, 2,0 und 4,0 ccm intravenös injiziert. Wir sehen, daß die Tiere symptomlos bleiben und auch keine nennenswerte Gewichtsabnahme zeigen. Erst nach einer Reihe von Tagen machte sich ein gewisser Gewichtsverlust bemerkbar, der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

vielleicht als die Folge einer ganz leichten Giftwirkung aufzufassen ist. Jedenfalls ist der toxische Einfluß des Serums so gering, daß er praktisch wohl gänzlich vernachlässigt werden kann.

Das erschöpfte Serum zeigte sich nun bei sämtlichen Tieren imstande, die paretischen Wirkungen von 1 Oese Ruhrkultur völlig aufzuheben. Ganz besonders interessant sind in dieser Hinsicht die Tiere, welche die kleinsten Dosen des erschöpften Serums erhalten haben. Zwei Tiere wurden mit 1 Oese Kultur + 0,2 ccm erschöpften Serums injiziert. Eins von diesen beiden Tieren starb ganz akut nach 3 Stunden (die Erklärung hierfür folgt sogleich weiter unten [1]); das andere Tier blieb zunächst am Leben und zeigte keine Spur von Paresen. Da sich das originäre Serum in zahlreichen Versuchen ebenfalls erst in der Dosis von 0,2 ccm imstande erwies, die paretischen Wirkungen von 1 Oese Ruhrkultur zu neutralisieren (gelegentlich reichte dazu auch 0,1 ccm zu, vgl. Tab. II), so folgt, daß das erschöpfte Serum keinen nachweisbaren Verlust in seiner Wirksamkeit gegenüber den paretischen Erscheinungen des Ruhrgiftes erlitten hat. Die Vorbehandlung des Serums mit geradezu ungeheuerlichen Bacillenmassen führt demnach zu keiner Entfernung des die Paresen verhütenden Antikörpers [2]).

Obgleich die Kaninchen, welche in dem obigen Versuch 1 Oese Kultur + fallende Dosen erschöpften Serums erhielten, gegen die paretischen Wirkungen des Ruhrgiftes geschützt waren, sind sie es nicht gegen andere Erscheinungen des Giftes, die sich in Temperatursturz, Muskelschlaffheit, Durchfall und später folgendem Marasmus äußern. Die Tiere reagierten zwar in recht verschiedener Weise auf diese Giftwirkungen, aber kein einziges Tier ließ dieses oder jenes Symptom derselben vermissen. Ein Kaninchen (754) erlag dem Gifte binnen 3 Stunden.

Dieser Versuch beweist, daß in dem Krausschen Ruhrserum zwei ganz verschiedene, gegen die Wirkungen des Ruhrgiftes gerichtete Antikörper vorhanden sind, von denen der eine im Reagensglase *nicht* gebunden, der andere dagegen verankert wird. Aus der qualitativen Verschiedenheit der Antikörper muß aber logischerweise auf eine Verschiedenheit der Antigene, das ist der Ruhrgifte, geschlossen werden.

Mit anderen Worten: *wir haben es mit zwei verschiedenen auf das Kaninchen wirkenden Ruhrgiften zu tun:* 1) mit einem Paresen erzeugenden Gift, welches ich kurz „*paretisches Gift*“ nennen möchte, und 2) mit einem Gift, dessen Wirksamkeit in Temperatursturz, Muskelschlaffheit, Durchfall und chronischem Marasmus besteht. Dieses zweite Gift verhält sich demnach symptomatologisch wie ein echtes Endotoxin und ist ein völliges Analogon anderer Endotoxine (Typhus, Cholera etc.). Ich möchte es daher kurz als „*Endotoxin*“ bezeichnen und beschränke in dem Folgenden diese Bezeichnung ausschließlich auf dieses Gift.

Gegenüber dem paretischen Gift existiert ein Antikörper, der im Reagensglase nicht gebunden wird, der Antikörper gegen das Endotoxin

1) An Paresen kann das Tier nicht gestorben sein, weil die Paresen niemals so schnell nach der Injektion auftreten.

2) Es sei betont, daß die Erschöpfung mit *gewaschenen* Bacillenleibern nicht deshalb den gegen die Paresen wirkenden Antikörper im Serum beläßt, weil die gewaschenen Bacillen nicht mehr toxisch sind, speziell keine Paresen mehr erzeugen. Auch die gewaschenen Ruhrbacillen sind, wenn auch ein gewisser Giftverlust sicher eintritt, noch sehr stark toxisch. In dieser Hinsicht ist die Erschöpfung des Ruhrserums mit gewaschenen Ruhrbacillen nicht auf eine Stufe zu stellen mit der Erschöpfung des Diphtherieserums durch gewaschene Diphtheriebacillen, die tatsächlich so gut wie atoxisch sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VII.

Das Serum wird folgendermaßen erschöpft: 12 ccm Serum werden 3mal hintergeschwemmt und 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril) versetzt, jedoch nicht mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Bakterienrückstande. Das Serum wird Schluß 3mal scharf zentrifugiert. Das so behandelte Serum = „erschöpftes Serum".

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Stunde bei 56° C abgetötet, stehen gelassen. Folgende Kaninchen erhalten intravenös:

Kaninchen	Erhält intravenös	nach 5 Stunden	nach 1 Tag	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen
B 763 (1370 g)	1 Oese	40°, Durchfall	Exitus	.	.	.
B 754 (1310 g)	1 Oese + 0,2 erschöpftes Ruhrserum	Exitus (nach 3 Stunden)	.	.	.	.
B 761 (1345 g)	1 Oese + 0,2 erschöpftes Ruhrserum	.	40°, Durchfall, keine Paresen. 1205 g	noch etwas Durchfall, 1160 g	symptomlos, 1160 g	Exitus
B 753 (1280 g)	1 Oese + 0,3 erschöpftes Ruhrserum	35°, Durchfall	38,5°, Durchfall, keine Paresen. 1115 g	symptomlos, 1035 g	symptomlos, 1175 g	symptomlos, 1110 g
B 756 (1340 g)	1 Oese + 0,5 erschöpftes Ruhrserum	38°, Durchfall	39°, Durchfall, keine Paresen. 1250 g	symptomlos, 1270 g	symptomlos, 1240 g	symptomlos, 1220 g
B 757 (1235 g)	1 Oese + 1,0 erschöpftes Ruhrserum	35°, sehr schlaff, Durchfall	Exitus	.	.	.
B 758 (1265 g)	1 Oese + 2,0 erschöpftes Ruhrserum	39,5°, kein Durchfall	40°, kein Durchfall, keine Paresen. 1090 g	symptomlos, 1140 g	symptomlos, 1130 g	symptomlos, 1110 g
B 759 (1150 g)	1,0 erschöpftes Ruhrserum	40°, kein Durchfall	symptomlos, 39°, 1170 g	symptomlos, 1170 g	symptomlos, 1150 g	symptomlos, 1200 g
B 760 (1200 g)	2,0 erschöpftes Ruhrserum	39,5°, kein Durchfall	symptomlos, 39°, 1165 g	symptomlos, 1175 g	symptomlos, 1190 g	symptomlos, 1210 g
B 762 (1440 g)	4,0 erschöpftes Ruhrserum	40°, kein Durchfall	symptomlos, 1380 g	symptomlos, 1420 g	symptomlos, 1415 g	symptomlos, 1410 g

wird verankert [2]). In den folgenden Versuchen habe ich nun die Natur der beiden Antikörper und den Mechanismus ihrer Wirksamkeit näher studiert.

Ich beginne mit dem paretischen Gift und seinem Antikörper. Schon R. Pfeiffer und Ungermann hatten die Ansicht ausgesprochen, daß es sich hier um echte Toxin-Antitoxinwirkungen handelt, weil nach ihren Versuchen das Gesetz der Multipla Geltung zu haben schien. Ich habe das auf diesen Punkt hin nochmals genau untersucht

1) Das Tier, das bereits stark abgemagert war und binnen kürzester Frist seiner Kachexie erlegen wäre, bekam am 8. Tage Schnupfen und wurde, damit es nicht die anderen Tiere infizierte, getötet.

2) Diese Erkenntnis erklärt meines Erachtens auch die Befunde Selters (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 5), welcher die Duplizität der Ruhrgifte und ihrer Antikörper nicht erkannte und deshalb zu einer sehr wenig befriedigenden Deutung gelangte.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle VII.

einander mit je 250 mg Kultur (feucht gewogen, je 200 mg in 1,0 phys. NaCl auf- mit der gesamten Bakterienemulsion, sondern nur mit dem abzentrifugierten und 2mal mit demselben jedesmal 30 Minuten bei Zimmertemperatur im Kontakt gelassen. Zum

Kultur ist steril. Gemische auf 2,0 aufgefüllt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur

nach 5 Tagen	nach 6 Tagen	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	Bemerkungen
.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	Sektion: Alte Coccidienherde in der Leber, sonst nichts Bemerkenswertes
.	.	.	.	.	Sekt.: Einige alte Coccidienherde in der Leber, sonst nichts Bemerkenswertes. Herzblut steril
symptomlos, 1065 g	symptomlos, 1110 g	symptomlos, 1110 g	symptomlos, 1135 g	.	Tier bleibt gesund
symptomlos, 1185 g	Exitus (1005 g)	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	Obduktionsbefund neg. (flüssiger Dickdarminhalt), Herzblut steril
symptomlos, 1175 g	symptomlos, 1090 g	symptomlos, 985 g	symptomlos[1]), 975 g	.	Sektion: Organe (speziell Lunge und Milz) völlig normal, Herzblut und Milz mikroskopisch und kulturell steril, im Nasenschleim feine, gramnegative Stäbchen
symptomlos, 1140 g	symptomlos, 1125 g	symptomlos, 1070 g	symptomlos, 1095 g	.	Tiere bleiben gesund
symptomlos, 1200 g	symptomlos, 1190 g	symptomlos, 1160 g	symptomlos, 1155 g	.	
symptomlos, 1360 g	symptomlos, 1370 g	symptomlos, 1375 g	symptomlos, 1370 g	.	

und gefunden, daß tatsächlich die Wirkung des Krausschen Serums gegenüber dem paretischen Ruhrgift in quantitativer Hinsicht durchaus dem Gesetz der Multipla unterworfen ist. In Tabelle VIII sind die hierher gehörigen Versuche zusammengestellt.

Die schützende Dosis des Krausschen Serums gegenüber dem paretischen Gift von 1 Oese Ruhrkultur betrug im Versuch der Tabelle II 0,1 ccm; in späteren Versuchen erwies sich, wie schon mitgeteilt, diese Dosis nicht mehr als ausreichend, sei es, daß die Wirksamkeit des Serums eine gewisse Einbuße erlitten hat, sei es, was wohl wahrscheinlicher ist, daß die Giftigkeit der gewonnenen Kulturen nicht immer völlig gleich ist. In allen Versuchen aber hatten 0,2 ccm Serum das paretische Gift von 1 Oese Kultur neutralisiert. Auch in dem Versuch der Tabelle VIII sehen wir das Tier 485 mit 1 Oese Kultur + 0,2 ccm Serum frei von paretischen Erscheinungen bleiben. Ich prüfte nun,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VIII.

24-stündige Dysenterie-(„Müller“-)schrägagarkultur, 20 Oesen in 5,0 NaCl auf-3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Es erhalten intravenös:

			nach 1 Tag	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen
Kaninchen B 483 (1875 g)	1 Oese	je auf 2,0 aufgefüllt	Exitus	.	.	.	.
Kaninchen B 485 (1605 g)	1 Oese + 0,2	Ruhrserum	symptomlos, 1590 g	symptomlos, 1650 g	symptomlos, 1610 g	symptomlos, 1580 g	symptomlos, 1585 g
Kaninchen B 484 (1660 g)	5 Oesen + 1,5		symptomlos, 1595 g	symptomlos, 1585 g	symptomlos, 1560 g	symptomlos, 1510 g	symptomlos, 1455 g
Kaninchen B 482 (1750 g)	5 Oesen + 2,0		symptomlos, 1650 g	symptomlos, 1665 g	symptomlos, 1670 g	symptomlos, 1610 g	symptomlos, 1635 g

24-stündige Dysenterie-(„Müller“-)schrägagarkultur, 40 Oesen in 4,0 NaCl auf-Subtiliskolonieen. Die Gemische, je auf 2,0 aufgefüllt, bleiben 3 Stunden bei Zimmer-

			nach 1 Tag	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen
Kaninchen B 501 (1685 g)	1 Oese		Exitus	.	.	.	.
Kaninchen B 502 (1535 g)	5 Oesen + 0,2	Ruhrserum	Durchfall. Schnell zunehmende Paresen, abends total paretisch, 1430 g	Exitus	.	.	.
Kaninchen B 503 (1315 g)	5 Oesen + 0,5		symptomlos, 1215 g	schwer paretisch an vorderen und hinteren Extremitäten, 1090 g	agonal, 1020 g Nachm.: Exitus	.	.
Kaninchen B 504 (1360 g)	5 Oesen + 1,0		symptomlos, 1290 g	symptomlos, 1200 g	symptomlos, 1135 g	symptomlos, 1135 g	symptomlos, 1150 g

wieviel Serum nötig ist, um das fünffache Multiplum zu neutralisieren. Das Resultat war ein sehr exaktes, indem genau das fünffache Multiplum der Serumdosis (= 1,0 ccm) die Neutralisation bewirkte, während kleinere Serumdosen sich dazu außerstande zeigten[1]). Ferner sei bemerkt, daß bei ausreichenden Serumdosen stets eine vollständige Neutralisation des paretischen Giftes stattfand. Somit erfüllt der gegen dieses Gift gerichtete Antikörper die beiden kardinalen Eigenschaften des echten Antitoxins. Das paretische Ruhrgift nimmt demnach eine ganz merkwürdige, bisher einzigartige Stellung ein: seiner Lage im Bacillus nach verhält es sich wie ein Endotoxin, seinem Charakter als Antigen nach wie ein echtes Toxin. Es geht daraus hervor, daß diejenigen Bakterienprodukte, die wir als echte Toxine betrachten, nicht immer und nicht ohne weiteres als Sekretionsprodukte des Bacillus aufzufassen sind, sondern daß diese Produkte, wie der Ruhr-Shiga-Bacillus zeigt, auch

1) Auf die bei diesem Versuch beobachteten endotoxischen Erscheinungen komme ich weiter unten im Zusammenhange zu sprechen.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle VIII.

geschwemmt, 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril. Die Gemische bleiben

nach 6 Tagen	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	nach 10 Tagen	nach 14 Tagen	Bemerkungen
.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
symptomlos, 1545 g	symptomlos, 1525 g	symptomlos, 1520 g	symptomlos, 1565 g	symptomlos, 1435 g	symptomlos, 1430 g	Tier bleibt gesund
symptomlos, 1375 g	symptomlos, 1300 g	symptomlos, 1185 g	Exitus	.	.	—
symptomlos, 1610 g	symptomlos, 1650 g	symptomlos, 1570 g	symptomlos, 1505 g	symptomlos, 1425 g	symptomlos, 1425 g	Nach 16 Tagen: 1380 g, nach 17 Tagen: Exitus. Sektion: völlig negativer Befund. Herzblut steril

geschwemmt, 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kontrolle: aus der Kultur wachsen einige temperatur stehen. Es erhalten intravenös:

nach 6 Tagen	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	nach 10 Tagen	nach 11 Tagen	Bemerkungen
.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	.	Sektion: In der Lunge kleine Atelektasen, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Herzblut steril
symptomlos, 1200 g	symptomlos, 1140 g	symptomlos, 1175 g	symptomlos, 1250 g	symptomlos, 1260 g	.	Tier bleibt gesund

im Innern des Bacillenleibes gespeichert werden können, ohne in beträchtlichen Mengen nach außen abgegeben zu werden. Die Bedeutung der Frage, ob ein Bakteriengift als echtes Toxin aufzufassen ist, beruht nicht auf den mit dieser Bezeichnung verbundenen räumlichen Begriffen, sondern auf einem bestimmten chemischen Charakter dieser Stoffe, welcher sich in erster Linie in den antigenen Eigenschaften zu erkennen gibt.

Ich möchte jetzt noch einmal kurz auf die Tatsache zurückkommen, daß zwischen dem paretischen Gift und seinem Antitoxin keine Bindung im Reagensglase erfolgt. Diese Tatsache ist noch ebenso merkwürdig und unverständlich wie früher. R. Pfeiffer und Ungermann dachten daran, daß vielleicht das Gift innerhalb des Bacillenleibes eingeschlossen liegt und somit rein mechanisch gegen die Wirksamkeit des Antitoxins geschützt sei. Indes stehen dieser Auffassung gewisse Bedenken entgegen. Ueber die Bedeutung dieser an sich höchst interessanten und merkwürdigen Tatsache äußerte sich Herr Geheimrat Pfeiffer auf dem Berliner Mikrobiologentag folgendermaßen: „Bei den Ruhrbakterien haben

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wir zum erstenmal die Möglichkeit, die gegenseitigen Beziehungen eines Antitoxins zu seinem Toxin genauer zu analysieren, da hier dieses Toxin in korpuskulärer, leicht abtrennbarer Form gegeben ist, und hier sehen wir, ich darf wohl sagen, unerwarteterweise, daß eine gegenseitige Beeinflussung außerhalb des Tierkörpers fehlt, während sie im Tierkörper gesetzmäßig und leicht zustande kommt. Ich halte es für sehr wohl möglich, daß solche Studien zu einer Vervollständigung unserer bisherigen, vielleicht etwas schematischen Vorstellungen über die Beziehungen von Toxin und Antitoxin führen könnten."

Da das paretische Ruhrgift und sein Antitoxin im Reagensglase überhaupt nicht miteinander reagieren, war anzunehmen, daß das Antitoxin sich auch bei getrennter Injektion wirksam zeigen würde. Der Versuch wurde zunächst in der Weise angestellt, daß die Tiere verschieden lange Zeit vor der Giftdosis das Serum erhielten.

Tabelle IX.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Std. bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril. Folgende Kaninchen erhalten intravenös:

	Erhält intravenös	nach 1 Tag	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen
Kaninchen B 106 (1260 g)	1 Oese	Exitus	.	.	.	.	.
Kaninchen B 110 (1255 g)	2 ccm Ruhrserum + nach 10 Minuten in die Ohrvene der andern Seite 1 Oese	symptomlos, 1260 g	symptomlos, 1215 g	symptomlos, 1115 g	symptomlos, 1125 g	symptomlos, 1095 g	symptomlos, 1075 g
Kaninchen B 336 (1300 g)	2 ccm Ruhrserum + nach 23 Std. 1 Oese	symptomlos, 1110 g	symptomlos, 1145 g	symptomlos, 1130 g	symptomlos, 1180 g	symptomlos, 1220 g	symptomlos, 1155 g

	Erhält intravenös	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	Bemerkungen
Kaninchen B 106 (1260 g)	1 Oese	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 110 (1255 g)	2 ccm Ruhrserum + nach 10 Minuten in die Ohrvene der anderen Seite 1 Oese	symptomlos, 1030 g	Exitus	.	Obduktionsbefund absolut negativ. Herzblut steril
Kaninchen B 336 (1300 g)	2 ccm Ruhrserum + nach 23 Std. 1 Oese	Exitus (1080 g)	.	.	Sektion: In der Lunge ein kleiner atelektatischer Herd, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Milz klein, mikrosk. steril. Kultur vom Herzblut: steril

Die Darreichung des Serums vor der Kultur ist also, soweit das paretische Ruhrgift in Frage kommt, von Erfolg begleitet. Das Tier 110 erhielt die Serumdosis 10 Minuten, das Tier 336 sogar 23 Stunden vor der Kultur. In beiden Fällen blieben die Kaninchen von Paresen verschont. Sie gingen dann allerdings beide marastisch zugrunde, woraus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

folgt, daß der gegen das Endotoxin wirkende Antikörper bei getrennter Injektion wirkungslos ist.

Von großer Bedeutung war die Frage, ob dem im Krausschen Serum enthaltenen Antitoxin therapeutische Wirkungen zukommen. In dieser Hinsicht wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, die in Tabelle X wiedergegeben sind.

Wir sehen, daß schon wenige Minuten nach der Injektion der Ruhrkultur selbst große Mengen Serum, bei Tier 109 beispielsweise das 25-fache Multiplum der bei gemischter Darreichung neutralisierenden Dosis, absolut keine Wirkung mehr entfalten. Wie schnell nach der Kulturverabfolgung das Serum injiziert werden muß, wenn es noch antitoxisch wirken soll, zeigen die Tiere 108 einerseits und 107 und 117 andererseits. Tier 108 erhält 1 Oese Kultur + sofort in dieselbe Ohrvene 2 ccm Ruhrserum: es blieb frei von Paresen. Die Tiere 107 und 117 erhielten ebenfalls 1 Oese Kultur + sofort in die Ohrvene der anderen Seite 2, bezw. 5 ccm Ruhrserum. Beide Tiere erkrankten mit schweren Paresen und starben, das Tier mit 5 ccm zeigte allerdings einen prolongierten Krankheitsverlauf.

Bei Beurteilung dieser Versuche sei besonders darauf hingewiesen, daß für die therapeutische Unwirksamkeit des im Krausschen Serum vorhandenen Antitoxins gerade diejenigen Tiere am beweisendsten sind, bei denen Paresen deutlich nachgewiesen werden konnten. Wenn die Tiere am Morgen nach der Injektion tot gefunden werden, so ist sehr schwer zu entscheiden, an welchem der beiden Ruhrgifte sie gestorben sind. Aus der Versuchsanordnung der Tabelle VII, wo die Tiere zwar gegen das paretische Gift, nicht aber gegen das Endotoxin geschützt waren, geht hervor, daß einzelne Tiere gegenüber dem Endotoxin von 1 Oese Kultur so empfindlich sind, daß sie ganz akut mit Temperatursturz zugrunde gehen. Da nun der Antikörper gegen das Endotoxin, wie wir gesehen haben, bei getrennter Injektion nicht wirkt, so sind die Kaninchen bei den therapeutischen Versuchen der Wirkung des Endotoxins voll ausgesetzt und es gibt stets einzelne Tiere, die ihm erliegen. Als Beweis hierfür kann Tier 97 gelten, welches bereits $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion der Kultur tot war, in einer Zeit, in der das paretische Gift niemals zur Wirkung gelangt. Also nicht der Tod der Tiere, sondern der Nachweis der Paresen ist für die therapeutische Unwirksamkeit des Antitoxins beweisend.

Nach alledem steht fest, daß schon der geringste Zeitraum, welcher zwischen der Darreichung der Kultur und des Serums verstreicht, genügt, um jeden antitoxischen Effekt illusorisch zu machen. Dieser Zeitraum erschien zunächst unverständlich klein. Man muß doch annehmen, daß eine gewisse Zeit verstreicht, bis die Ruhrbacillen in der Blutbahn des Kaninchens aufgelöst sind, und das in ihnen enthaltene paretische Gift in Freiheit gesetzt ist. Die Erklärung liegt offenbar darin, daß in der zur Injektion verwandten Kultur ein Teil des paretischen Giftes ausgelaugt und gelöst ist und dieser bereits außerhalb des Körpers gelöste Giftanteil sofort nach der Injektion an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems herantritt und sich mit ihnen untrennbar verankert, so daß das nachfolgende Antitoxin wirkungslos bleibt.

Fassen wir die an dem Krausschen Ruhrantitoxin gewonnenen Erfahrungen zusammen, so ergibt sich:

1) Es wirkt bei hinreichenden Dosen vollständig neutralisierend;
2) das Gesetz der Multipla hat Gültigkeit;

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle X.

24-stündige Dysenterie-(Müller)-schrägagarkultur; 1 Std. bei 56° C ab-

	erhält intravenös	nach 1 Tage	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen
Kaninchen B 84 (1300 g)	1 Oese	in agonalem Zustand. Nachm. Exit.	.	.	.
Kaninchen B 83 (1380 g)	1 Oese + nach 1 Std. 5 ccm Ruhrserum	Exitus	.	.	.
Kaninchen B 82 (1200 g)	1 Oese + nach 1/2 Std. 3 ccm Ruhrserum	total paretisch, nachm. Exitus	.	.	.
Kaninchen B 97 (1210 g)	1 Oese + nach 15 Min. 2 ccm Ruhrserum	† nach 1 1/2 Std.	.	.	.
Kaninchen B 98 (1115 g)	1 Oese + nach 10 Min. 2 ccm Ruhrserum	in agonalem Zustand, nachm. Exit.	.	.	.
Kaninchen B 99 (1115 g)	1 Oese + nach 5 Min. 2 ccm Ruhrserum	Exitus	.	.	.
Kaninchen B 109 (1120 g)	1 Oese + nach 5 Min. 5 ccm Ruhrserum	Exitus	.	.	.
Kaninchen B 107 (1355 g)	1 Oese + nach 1 Min. in die Ohrvene der andern Seite 2 ccm Ruhrserum[1])	Zunehmende Paresen 1185 g	Exitus	.	.
Kaninchen B 117 (1190 g)	1 Oese + sofort in die Ohrvene der andern Seite 5 ccm Ruhrserum	Leichte Parese der vorderen Extremitäten 1095 g	total paretisch	in agonalem Zustand	**Anscheinend leichte Besserung, jedoch ist das Tier total paretisch**
Kaninchen B 108 (1320 g)	1 Oese + sofort in dieselbe Ohrvene 2 ccm Ruhrserum	symptomlos 1235 g	symptomlos 1175 g	symptomlos 1100 g	symptomlos 1055 g

3) bei Mischung von Ruhrbacillen und Serum tritt keine Bindung zwischen dem in den Bacillenleibern enthaltenen paretischen Gift und dem Antitoxin ein; denn a) die Bakterien, die von dem antitoxischen Serum wieder getrennt werden, sind toxisch, und b) das mit großen Kulturmengen vorbehandelte Serum bewahrt seinen ursprünglichen Gehalt an Antitoxinen;

4) das Antitoxin wirkt zwar prophylaktisch, seine therapeutische Wirkung ist aber = 0.

Gehen wir nunmehr zu dem anderen Kaninchengifte des Ruhrbacillus über, welches ich oben als „Endotoxin" bezeichnet habe. Es wurde dort bereits die Analogie zu den übrigen bekannten Endotoxinen hervorgehoben und die Symptomatologie des Ruhrendotoxins kurz besprochen. Dieselbe setzt sich zusammen aus akuten und chronischen Erscheinungen. Im akuten Stadium sehen wir Temperatursturz, Durchfall und Muskelschlaffheit, im chronischen Marasmus, der in einem sehr großen Prozentsatz zu tödlicher Kachexie führt. Einer kurzen Besprechung bedarf vielleicht die Diarrhöe. Man könnte zweifelhaft sein, ob dieselbe als Endotoxinwirkung oder als Wirkung des paretischen Giftes aufzufassen ist. In letzterem Falle müßte man annehmen, daß

1) Kleiner Verlust bei der Injektion.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle X.

getötet; Kultur ist steril. Folgende Kaninchen erhalten intravenös:

nach 5 Tagen	nach 6 Tagen	nach 7 Tagen	nach 8 Tagen	nach 9 Tagen	Bemerkungen
.	.	.	.	.	Sektion: Im Dickdarm zahlreiche kleine Blutungen. Herzblut steril
.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ. Herzblut steril
.	.	.	.	.	desgl.
.	.	.	.	.	desgl.
.	.	.	.	.	desgl.
.	.	.	.	.	desgl.
.	.	.	.	.	desgl.
.	.	.	.	.	Sektion: In der Lunge zahlreiche miliare graue Knötchen, mikr. steril. Gewebe hyperämisch, Milz klein
Tier liegt schwer paretisch auf der Seite. Frißt wieder	Extremitäten noch schwer paretisch, die Halsmuskulatur wird wieder bewegt	Tier etwas munterer. Extremitäten schwer paretisch	Hintere Extremitäten werden etwas bewegt, vordere noch total paretisch	Hint. Extremitäten werd. leidl. bewegt, die vorderen sind total paretisch	Am 10. Tage derselbe Befund, am 11. Exitus. Sektion: Atelektatischer Herd in der Lunge (mikroskopisch und kulturell steril). Milz normal. Herzblut steril
symptomlos 1118 g	symptomlos 1160 g	symptomlos 1160 g	symptomlos 1130 g	symptomlos 1220 g	Nach 18 Tagen Exitus. Obduktionsbefund negativ

das paretische Gift auch auf die Zentren der Darmbewegung seinen Einfluß geltend mache. Ich will auf Grund meiner Versuche diese Möglichkeit nicht ausschließen; so viel halte ich nur für sichergestellt, daß der Durchfall ohne Beteiligung des paretischen Giftes als Folge der reinen Endotoxinwirkung sehr häufig beobachtet werden kann. In diesem Sinne spricht erstens die Tatsache, daß Kaninchen bei intravenöser Injektion mit anderen Endotoxinen, z. B. mit dem Typhusendotoxin, ebenfalls mit Durchfällen reagieren, zweitens der Umstand, daß die Durchfälle schon ganz kurze Zeit, wenige Stunden nach der Injektion einzusetzen pflegen, während bei dem paretischen Gift zwar eine schwankende, nie aber derartig kurze Inkubationszeit beobachtet werden konnte, und drittens das Experiment, welches lehrte, daß diejenigen Kaninchen, die zwar gegen die paretischen Giftwirkungen, nicht aber gegen die endotoxischen geschützt waren (vgl. z. B. die Versuche in Tabelle VII, wo die Tiere 1 Oese Kultur + fallende Mengen erschöpften Serums erhielten), zum Teil an heftigen Durchfällen litten.

Bei dem Studium des Ruhrendotoxins machte sich, wie sogleich hervorgehoben werden mag, die verschiedene individuelle Giftempfindlichkeit der Kaninchen sehr störend bemerkbar. Am auffälligsten ist, wie enorm verschieden sich die Tiere im akuten Stadium verhalten. Sehr lehrreich

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

ist in dieser Hinsicht der Versuch in Tabelle VII. Während zahlreiche Tiere auf eine Giftdosis von 1 Oese Kultur zunächst gar nicht reagieren, erkranken andere Tiere schwer mit Temperatursturz und allgemeiner Schlaffheit und können, wie das wiederholt beobachtet werden konnte, binnen wenigen Stunden ad exitum kommen. Auch der Durchfall, der namentlich im akuten Stadium einzutreten pflegt, ist ein durchaus nicht konstantes Symptom. Bedeutend konstanter sind dagegen die marastischen Erscheinungen des Ruhrendotoxins, doch ist auch hier von einer Gleichmäßigkeit der Reaktion nicht die Rede. Diese individuellen Differenzen müssen bei Beurteilung der Versuche stets berücksichtigt werden, wenn man nicht zu ganz irrigen Schlüssen gelangen will.

Am wichtigsten war die Frage, ob das Kraussche Serum auch gegenüber dem Ruhrendotoxin echte antitoxische Wirkungen entfaltet. Aus den bereits niedergelegten Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß ihm ein gewisser giftwidriger Einfluß zukommt. Niemals sind Tiere, welche 1 Oese Kultur gemischt mit Krausschem Serum (die kleinste verwandte Dosis betrug 0,1 ccm) erhielten, den akuten Wirkungen des Ruhrendotoxins erlegen, ein Einfluß, der allerdings nicht hoch zu veranschlagen ist, wenn man bedenkt, daß bei 1 Oese Kultur viele Kaninchen auch ohne Serum die Symptome der akuten Endotoxinvergiftung vermissen ließen. Beweisender sind die Versuche, in denen größere Kulturmengen verabfolgt wurden. Beispielsweise ist in Tabelle VIII, wo 5 Oesen Kultur + fallende Serummengen injiziert wurden, keines der Kaninchen der akuten Endotoxinvergiftung zum Opfer gefallen. Es war also gegenüber den akuten Wirkungen des Endotoxins der Ruhrbacillen ein deutlicher Einfluß des Krausschen Serums erkennbar. Viel geringer war derselbe gegenüber den chronischen Giftwirkungen, dem Marasmus. In dem Versuch der Tabelle II vermochte gegenüber 1 Oese Kultur erst 1,0 ccm Serum die tödliche Kachexie zu verhindern, aber selbst diese relativ sehr große Dosis reichte nicht dazu aus, die marastischen Symptome vollständig zu verhindern, die in dem starken Gewichtsverlust des betreffenden Versuchstieres ihren Ausdruck

Tabelle XI.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Std. bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril. Die Gemische stehen 6 Std. bei Zimmertemperatur. Es erhalten intravenös:

		nach 1 Tage	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen	nach 5 Tagen	nach 6 Tagen
Kaninchen B 339 (1430 g)	1 Oese	Zunehmende Paresen. Exitus	.	.	.	.	.
Kaninchen B 338 (1430 g)	1 Oese + 3,0 ccm Ruhrserum	symptomlos, 1355 g	symptomlos, 1285 g	symptomlos, 1230 g	symptomlos, 1220 g	symptomlos, 1215 g	symptomlos, 1215 g

		nach 7 Tag.	nach 8 Tg.	nach 9 Tg.	nach 10 Tg.	nach 11 Tg.	nach 12 Tg.	Bemerkungen
Kaninchen B 339 (1430 g)	1 Oese	.	.	.	.	.	.	Obduktionsbefund negativ
Kaninchen B 338 (1430 g)	1 Oese + 3,0 ccm Ruhrserum	1210 g	1175 g	1195 g	1120 g	1150 g	1080 g	Von hier ab sehr unregelmäßiger und langsamer Anstieg des Gewichts. Tier bleibt gesund

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fanden. In dem folgenden Versuche wurde sogar eine noch viel größere Serumdosis (3 ccm) verwandt.

Also auch 3,0 ccm Serum vermochten nicht die marastischen Wirkungen von 1 Oese Kultur völlig zu verhüten. Das Kaninchen, welches vor dem Versuch 1430 g wog, nahm beständig ab, und hatte am 12. Tage nach der Injektion 350 g, das ist $^1/_4$ seines Gesamtgewichtes, eingebüßt.

Wir sehen also — und diese Tatsache ist für das Verständnis der giftwidrigen Wirkung des Serums von größter Bedeutung — daß selbst bei den größten Serumdosen nicht sämtliche endotoxischen Krankheitssymptome verhütet werden, daß somit von einer echten Neutralisation des Endotoxins durch das Serum nicht die Rede sein kann. Gelegentlich kamen freilich Tiere mit viel geringeren Serummengen ohne wesentlichen Gewichtsverlust mit dem Leben davon[1]); es hängt dies von einer nicht in Rechnung zu stellenden individuellen Resistenz der Kaninchen ab. Am beweisendsten sind natürlich die Tiere, welche erkranken, sie stellen ein feines Reagens auf die Endotoxinwirkung dar und zeigen eben, daß das Endotoxin auch durch große Serumdosen nicht vollständig neutralisiert wird. Danach war es schon im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß der Antikörper gegen das Endotoxin ein echtes Antitoxin sei. Wir wissen bereits aus früheren Versuchen, daß er im Reagensglase an die Bacillenleiber gebunden wird und daß er nur dann wirkt, wenn er im Reagensglase mit der Kultur gemischt wird, nicht wenn er getrennt sei es vor der Kultur, sei es nachher injiziert wird — auch eine Tatsache, die gegen seine Antitoxinnatur spricht. Es galt jetzt noch zu untersuchen, wie er sich zu dem Gesetz der Multipla verhält. Es ist dies eigentlich von vornherein unmöglich, weil überhaupt bei keiner Serumdosis eine völlige Neutralisation zustande kommt. Es kann nur so viel gesagt werden, daß im großen und ganzen größere Serumdosen besser wirken als kleinere. Wie unregelmäßig indes und scheinbar ohne jede Gesetzmäßigkeit die Wirkung des fraglichen Antikörpers ist, geht überaus deutlich aus Tabelle VIII hervor, in der das Gesetz der Multipla für das paretische Gift und seinen Antikörper erwiesen wurde. Daselbst kommt Tier 504 mit 5 Oesen + 1,0 ccm Serum — allerdings nach starkem Gewichtsverlust — mit dem Leben davon, während die Tiere 482 und 484 mit derselben Giftdosis und 1,5 bezw. 2,0 ccm Serum ihrer Kachexie erliegen. Es zeigen derartige Versuche nur, daß von einer Gültigkeit des Gesetzes der Multipla nicht die Rede sein kann. Weitere Schlüsse aus ihnen zu ziehen, ist wegen der verschiedenen Giftempfindlichkeit der Kaninchen unmöglich. Es erschien mir deshalb das Kaninchen zur eingehenden Erforschung des gegen die Endotoxinvergiftung wirkenden Antikörpers nicht geeignet und ich setzte deshalb die Versuche, die zu einer Klärung dieser Verhältnisse führen sollten, am Meerschweinchen fort. Die Resultate, soweit sie im Kaninchenversuch eruiert werden konnten, sind kurz zusammengestellt folgende:

1) Der gegen das Endotoxin wirkende Antikörper wird im Reagensglase an die Bacillenleiber gebunden;

2) er wirkt nur, wenn er im Reagensglase mit der Kultur gemischt wird, nicht, wenn er getrennt — sei es vorher oder nachher — injiziert wird;

1) Vgl. z. B. Tabelle VIII, Kaninchen 485.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

3) er neutralisiert so gut wie niemals vollständig das Endotoxin, fast alle Tiere zeigen endotoxische Vergiftungssymptome;

4) das Gesetz der Multipla hat keine Gültigkeit.

II. Meerschweinchenversuche.

Es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß das paretische Gift der Ruhrbacillen im Meerschweinchenorganismus absolut wirkungslos ist. Es kommt in den Meerschweinchenversuchen also ausschließlich die Wirkung der giftigen Bacillenleibessubstanz, des „Endotoxins", zur Geltung. Sie äußert sich — ähnlich wie beim Kaninchen — zunächst in Temperatursturz und Muskelschlaffheit, im chronischen Stadium in marastischen Erscheinungen, die selbst bei relativ kleinen Giftdosen in einem enormen Prozentsatz zu tödlicher Kachexie führen. In dieser Hinsicht besteht ein merklicher Unterschied zum Typhusgift, dessen akute Wirkungen stärker, dessen chronische Wirkungen aber sehr viel weniger ausgesprochen sind und erst bei großen Dosen zu tödlichem Ausgang zu führen pflegen.

Was die Gewinnung des zu den Meerschweinchenversuchen verwandten Endotoxins anbetrifft, so wandte ich genau dieselbe Technik an, die in der von R. Peiffer und mir veröffentlichten Arbeit über die Antiendotoxinfrage beim Typhus[1]) befolgt wurde. Von den 24-stündigen Agarplatten wurde die Kultur mit einem Skalpell vorsichtig abgenommen, in feuchtem Zustande gewogen und dann in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in der Regel so, daß in 1 ccm 100 mg Kultur enthalten waren. Dann wurde die Bacillenemulsion in zugeschmolzenen, ganz untergetauchten Glasröhren 1 Stunde auf 56° C im Wasserbade erhitzt, wodurch, wie Kontrollen zeigten, stets sichere Abtötung erzielt wurde. Die so gewonnene Kultur, deren Dosis letalis minima für Meerschweinchen von 250 g Gewicht in der Regel 15 mg betrug, wurde stets möglichst frisch verwandt.

Die giftwidrigen Wirkungen des Krausschen Serums wurden in der Weise geprüft, daß die ca. doppelt tödliche Dosis der Bacillenemulsion (25 mg) mit fallenden Mengen des Serums gemischt und das Gemisch nach $^1/_2$-stündigem Aufenthalt im Brutschrank den Meerschweinchen (Gewicht 200 g) intraperitoneal injiziert wurde. In Tabelle XII sind die hierher gehörigen Versuche zusammengestellt.

Aus Tabelle XII geht hervor, daß größere Dosen des Krausschen Serums einen deutlichen Effekt auf die Endotoxinvergiftung der Meerschweinchen besitzen. Während die Tiere mit 0,05 und 0,1 ccm Serum der akuten Vergiftung zum Opfer fielen, ist Tier 480 mit 0,5 ccm Serum ohne Temperatursturz mit dem Leben davongekommen. Es zeigte im weiteren Verlauf noch eine starke Gewichtsabnahme, erholte sich aber wieder von den chronischen Wirkungen des Dysenteriegiftes. Interessant ist nun, daß Tier 481 mit derselben Giftdosis und der doppelten Serummenge (1,0 ccm) nach 17 Stunden der Vergiftung erlegen war. Es entspricht dies durchaus den Unstimmigkeiten, die R. Pfeiffer und ich beim Studium des Typhusgiftes beobachtet haben. Wenn auch im großen und ganzen größere Serummengen besser wirken als kleinere, so gilt doch für die giftwidrigen Wirkungen der Sera absolut nicht das Gesetz der Multipla, ja beim Typhusgift und dem Besredkaschen Antityphusserum konnte bei bestimmten Versuchsanordnungen gezeigt werden, daß

1) Centralbl. f. Bakt., voriges Heft.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle XII.

24-stündige Dysenterie-(Müller-)schrägagarkultur, 1 Stunde bei 56° C abgetötet; Kultur ist steril. Gemische auf 2,0 aufgefüllt und 1/2 Stunde im Brutschrank. Folgende Meerschweinchen von 200 g Gewicht erhalten intraperitoneal:

			nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 17 Std.	nach 40 Std.	nach 3 Tg.	nach 4 Tg.	Bemerkungen
B 477	15 mg		35,5°	34°	Exitus	.	.	.	Sektion: Seröses Peritonealexsudat mit einigen größeren Eiterflocken, mikroskop. steril, Kultur: Einige Diplokokken, ganz wenige Staphylococcus albus-Kolonieen. Nebennieren hyperämisch. Herzblut steril.
B 478	25 mg + 0,05	Ruhrserum	34,2°	31°	Exitus	.	.	.	Sektion: An der rechten Pleura alte Verwachsungen, Ausstrich aus dem benachbarten Lungengewebe mikroskopisch steril. Rein seröses Peritonealexsudat, mikroskopisch und kulturell steril. Nebennieren hyperämisch. Herzblut steril.
B 479	25 mg + 0,1	Ruhrserum	34,5°	34°	34° 185 g	Exitus	.	.	Sektion: Dickflüssiges Peritonealexsudat mit Eiterflocken, in denselben massenhaft degenerierte Bacillen, extracellulär. Kultur steril, Milz klein, Nebennieren groß, nicht hyperämisch. Herzblut steril.
B 480	25 mg + 0,5	Ruhrserum	37°	37°	37° 185 g	38° 175 g	200 g	185 g	Tier bleibt dauernd gesund (geringstes Gewicht nach 6 Tagen 175 g, dann wieder schneller Anstieg)
B 481	25 mg + 1,0	Ruhrserum	40°	37,5°	Exitus	.	.	.	Sektion: Seröses Peritonealexsudat mit einigen großen Eiterflocken, mikroskopisch und kulturell steril. Nebennieren hyperämisch. Herzblut steril.

				nach 4 1/2 Std.	nach 16 Std.	nach 2 Tg.	nach 3 Tg.	nach 4 Tg.	nach 5 Tg.	Bemerkungen
B 486	am Tage zuvor mit je 3,0 Bouill. intraperit. vorbehandelt	25 mg + 0,1	Ruhrserum	39,5°	39,5° 180 g	170 g	160 g	155 g	140 g Exitus	Sektion: Einige Flöckchen im Peritonealraum, mikroskopisch nur Leukocyten. Sonst nichts Bemerkenswertes.
B 487	am Tage zuvor mit je 3,0 Bouill. intraperit. vorbehandelt	25 mg + 0,5	Ruhrserum	37,5°	39° 165 g	165 g	160 g	160 g	155 g	Vom 6. Tage ab wieder Anstieg der Gewichtskurve, nach 14 Tagen wird das Ursprungsgewicht von 200 g wieder erreicht. Tier bleibt dauernd gesund.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

relativ große Serumdosen einen entschieden schädigenden Einfluß ausüben, den wir auf Komplementablenkung bezogen haben. Es ist möglich, daß in dem obigen Versuch ähnliche Vorgänge sich geltend gemacht haben.

Von größter Bedeutung ist nun auch — analog unseren Beobachtungen über die Entgiftung des Typhusendotoxins — der enorm günstige Einfluß, den eine vorher erzeugte aseptische Entzündung auf den Ablauf der giftwidrigen Prozesse besitzt. Die Tiere 486 und 487 der Tabelle XII, welche am Tage vor dem eigentlichen Versuch mit 3,0 ccm steriler Bouillon intraperitoneal vorbehandelt wurden, vertrugen das Gemisch von 25 mg Kultur und 0,1 bezw. 0,5 ccm Serum ohne Temperatursturz. Beweisend ist namentlich das Tier 486, welches im Vergleich zu dem unvorbehandelten Paralleltier (479) ausgezeichnet dastand. So hervorragend günstig aber die Entzündung gegenüber den akuten Erscheinungen des Ruhrendotoxins wirkt, so wenig vermag sie gegenüber den chronischen. Vergleichen wir in dieser Hinsicht die vorbehandelten und unvorbehandelten Tiere, so können wir keinen Einfluß der Entzündung erkennen, am Leben blieben in beiden Fällen nur die Tiere mit 0,5 ccm Serum, und von ihnen zeigte sogar das vorbehandelte Tier die stärkere Gewichtsabnahme. Die Erfolglosigkeit der Entzündung gegenüber den chronischen Erscheinungen des Ruhrendotoxins kann vielleicht darin begründet sein, daß die akuten und chronischen Wirkungen desselben nicht an dieselben Komplexe des Bakterienprotoplasmas geknüpft und daß diese beiden Komplexe den giftwidrigen Prozessen in verschiedener Weise zugänglich sind. In demselben Sinne spricht, daß auch bei den Kaninchen anscheinend der akut wirkende Komplex durch das Serum leichter beeinflußt wird als der chronisch wirkende [1]).

Ziehen wir das Fazit aus diesen Untersuchungen, so ergibt sich mit Bestimmtheit, daß dem Kraus schen Serum ein deutlich nachweisbarer Einfluß auf die Endotoxinvergiftung des Meerschweinchens zukommt, daß dieser Einfluß aber keinesfalls auf einem Gehalt an echten Antitoxinen beruht. Dagegen spricht aufs entschiedenste erstens die Tatsache, daß so gut wie niemals eine völlige Neutralisation des Giftes eintritt: fast sämtliche Tiere erkranken, auch wenn sie schließlich mit dem Leben davonkommen, an den charakteristischen Symptomen der Endotoxinvergiftung. Zweitens aber gilt für die Beziehungen zwischem dem Endotoxin und dem im Immunserum vorhandenen Antikörper nicht das Gesetz der Multipla.

Im Gegensatz hierzu behaupten Bächer und Laub in der schon eingangs erwähnten Arbeit, im Kraus schen Serum echte Antitoxine gegenüber dem Meerschweinchengift nachgewiesen zu haben. Sie sahen zwar bei Mischung des Serums mit der Kultur keine eindeutigen Resultate, fanden aber antitoxische Wirkungen, wenn das Serum 24 Stunden

1) Selter (l. c.) nimmt 2 verschiedene Dysenteriegifte für das Meerschweinchen an. Er unterscheidet sie aber nicht in dem Sinne, wie ich es soeben angedeutet habe, sondern er unterscheidet ein leichter und ein schwerer extrahierbares Gift; gegen das erstere soll das Immunserum im Gegensatz zu dem letzteren wirkungslos sein. Dieser Ansicht kann ich mich nicht anschließen; in dem Selterschen Versuch mit dem leicht löslichen Gift zeigt sich nicht nur eine Wirkungslosigkeit, sondern beim Vergleich mit dem Kontrolltier eine offensichtliche schädliche Wirkung des Immunserums, eine Erscheinung, die — wie oben bereits erwähnt — oft bei Anwendung sehr großer Serumdosen beobachtet werden kann. Zweifellos hätte sich das Immunserum in bestimmten (kleineren) Dosen auch diesem Extrakt gegenüber als wirksam erwiesen. Damit würde die Begründung für eine derartige Unterscheidung der Meerschweinchengifte hinfällig sein.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

vor der Kultur intraperitoneal injiziert wurde. Die bei dieser Versuchsanordnung gefundenen Resultate sind zweifellos richtig; sie stimmen mit unseren Auffassungen aufs beste überein. Durch das vorher injizierte Serum wird neben der Einführung der Immunsubstanzen eine Entzündung in der Bauchhöhle geschaffen, welche die unter dem Einfluß der spezifischen Immunkörper stattfindenden giftwidrigen Prozesse wesentlich unterstützt. Kein Wunder, wenn in derartigen Versuchen die giftwidrigen Effekte besonders deutlich zutage treten. Hierin aber den Beweis echter Antitoxine zu sehen, liegt nicht der geringste Anlaß vor.

Wie wir uns die bei der Giftunschädlichmachung sich abspielenden Prozesse vorstellen, haben R. Pfeiffer und ich eingehend in unserer Arbeit über die Antitoxinfrage beim Typhus auseinandergesetzt, auf die ich hiermit verweise. Es würde zu weit führen, die ganze Frage hier von neuem aufzurollen, und ich will mich deshalb beschränken, die von uns erworbenen Anschauungen kurz zusammengefaßt zu rekapitulieren.

Nach unserer Ueberzeugung handelt es sich bei der Entgiftung der endotoxischen Substanzen um einen fermentativen Abbau derselben, an welchem sich zwei Komponenten — eine vom Immunserum gelieferte und eine dem tierischen Organismus entstammende — beteiligen. Wir haben einstweilen die wirksamen Faktoren mit den bakteriolytischen Ambozeptoren und dem Komplement identifiziert. Bei günstigen quantitativen Verhältnissen tritt ein vollständiger Abbau des Bakterienprotoplasmas ein, dessen Endprodukte atoxisch sind. Für das Zustandekommen der Endotoxinvergiftung spielen somit die beim Abbau des Bakterienprotoplasmas auftretenden Produkte wohl unzweifelhaft eine wichtige Rolle. Jedoch sind nicht alle Giftwirkungen, die bei der Resorption der Bakteriensubstanz entstehen, auf diese Produkte zurückzuführen. Vielmehr müssen zur Erklärung der qualitativ verschiedenen Giftwirkungen verschiedener Endotoxine (z. B. Ruhr und Typhus) Differenzen in der molekularen Struktur des originären Bakterienprotoplasmas herangezogen werden. Die Wirkung der Entzündung, welche in so hervorragender Weise den Entgiftungsprozeß unterstützt, dürfte in erster Linie auf reichlicher Komplementzufuhr beruhen.

Zum Schluß möchte ich noch Versuche mitteilen, in denen ich die Kultur mit dem Krausschen Serum mischte, bestimmte Zeit miteinander im Kontakt ließ, dann die Bakterien abzentrifugierte und nach einmaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injizierte. Derartig vorbehandelte Bacillen sind für Meerschweinchen hochgradig entgiftet. Es kann dieser Erfolg des Serums aber nicht an einem Gehalt an echten Antitoxinen liegen, weil auch Normalsera ähnliche Effekte erkennen lassen (s. Tabelle XIII).

Wir sehen, daß, soweit die akuten Endotoxinwirkungen in Betracht kommen, durch Vorbehandlung der Kultur mit dem Krausschen Serum, wie auch mit Normalpferdeserum 100 mg Kultur (= ca. 7 doses letales) vertragen werden, wenn auch zum Teil mit starker Temperaturerniedrigung. Die Deutung hierfür beruht, wie bereits in der Typhusarbeit eingehend erörtert, auf zwei Momenten: Erstens wird ein erheblicher Teil des Endotoxins durch die Kochsalzlösung (nach Selter namentlich während der Erhitzung der Bacillenemulsion) und durch den Kontakt mit den Seris ausgelaugt und gelöst, und zweitens sättigen sich die Bacillenleiber mit den Immun- bezw. den Normalambozeptoren und werden dadurch für einen vollständigen Abbau präpariert. Auch bei dieser Versuchsanordnung zeigte sich, daß — so relativ leicht auch die akuten Giftwirkungen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XIII.

Versuche mit Ruhrkultur, die mit verschiedenen Seris im Kontakt war.

I. Versuche mit Krausschem Serum.

Es werden gemischt: 150 mg Kultur + 6,0 Krausssches Ruhrserum, 2 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt (starke Agglutination), über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, am nächsten Morgen die Kultur abzentrifugiert, der Bodensatz einmal gewaschen und in 7,5 NaCl aufgeschwemmt. Folgende Meerschweinchen erhalten intraperitoneal:

	nach Std.	$2^1/_2$	7	$9^1/_2$	20	29	45	3 Tage	4 Tage	5 Tage	$5^1/_2$ Tage	Bemerkungen
B 297, 250 g	30 mg	39,5°	38°	38°	37,8° 215 g	39°	39° 210 g	38,5° 195 g	38° 175 g	36,5° Exitus	.	Sektion: Am Netz vereinzelte Eiterflocken, mikroskop. steril. Nebennieren normal. Herzblut steril
B 298, 250 g	50 mg	39°	35,5°	35,5°	38° 220 g	38,5°	37,5° 205 g	38,8° 200 g	38,5° 165 g	36° 155 g	Exitus	Sektion: Im Peritonealraum vereinzelte Eiterflocken, mikr. u. kulturell steril. Milz leicht vergrößert, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Nebennieren normal. Herzblut steril
B 299, 250 g	70 mg	38,5°	34,2°	35,5°	37,5° 205 g	38,5°	39,5° 190 g	39,5° 175 g	34,2° 150 g Exitus	.	.	Sektion: Im Peritonealraum vereinzelte Eiterflocken. Kultur: massenhaft Diplokokkenkolonieen. Milz leicht vergrößert, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Herzblut steril
Kontrolle B 300, 250 g	15 mg unvorbehandelte Kultur	38,5°	33,8°	31,2°	Exitus	.	.	.	.	.	.	Sektion: Seröses Exsudat mit zahlreichen Eiterflocken. Mikrosk.: nur Leukocyten, Kultur steril. Nebennieren hyperämisch

Es werden gemischt: 200 mg Kultur (dieselbe Kultur wie oben) + 5,0 Krausssches Serum; das Gemisch wird häufig geschüttelt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, am nächsten Morgen abzentrifugiert, der Bodensatz einmal gewaschen und in physiolog. NaCl. aufgeschwemmt. Folgende Meerschweinchen erhalten intraperitoneal:

	nach Stunden	3	$6^1/_4$	$7^1/_4$	17	24	42	65	4 Tage	5 Tage	Bemerkungen
B 334, 230 g	80 mg von Gemisch 1	38,2°	34°	33,5°	Exitus	.	.	.	.	.	Sektion: Seröses Peritonealexsudat mit großen Eiterflocken; mikr.: ganz vereinzelte, intracelluläre, keine freien Bacillen. Kultur steril. Nebennieren hyperämisch. Herzblut steril
B 335, 230 g	120 mg von Gemisch 1	37°	36°	33°	34° 215 g	Exitus	.	.	.	.	Sektion: Stark hämorrhag. Exsudat mit ziemlich viel Eiterflocken; mikr.: massenhaft degenerierte Bacillen, geringe Phagocytose. Nebennieren leicht hyperäm. Herzblut steril. Aus dem Peritonealexsudat wachsen vereinzelte Diplokokkenkolonieen

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Ferner werden gemischt: 180 mg Kultur (dieselbe Kultur wie oben) + 7,0 Krausssches Ruhrserum, oft umgeschüttelt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, am nächsten Morgen die Kultur abzentrifugiert, der Bodensatz einmal gewaschen und in 5,0 NaCl aufgeschwemmt. Folgende Meerschweinchen von 250 g Gewicht erhalten intraperitoneal:

	nach Stunden	2	$6^3/_4$	16	27	41	53	64	90	114	136	Bemerkungen
B 315	80 mg	38,5°	34,5°	35,2° 230 g	38,5°	39° 210 g	39°	38,8° 190 g	39,5° 170 g	37,5° 150 g	Exitus	Sektion: Im Peritonealraum einzelne Eiterflocken; mikr.: degenerierte Leukocyten, keine Mikroorganismen. Milz leicht vergrößert, Nebennieren normal. Aus dem Herzblut wächst eine Colikolonie
B 316	100 mg	38°	38°	38° 245 g	39°	39,2° 215 g	39,2°	39,5° 190 g	34,5° schwerkrank, 170 g Exitus	.	.	Sektion: Im Peritonealraum einige Eiterflocken, bestehend aus Leukocyten und massenhaft degenerierten Bacillen, die zum größten Teil intracellulär liegen. Kultur: zahlreiche Kolonieen von Staphylococcus aureus und einzelne Diplokokkenkolonieen. Milz deutlich vergrößert, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Nebennieren normal. Herzblut steril

II. Versuche mit Normalpferdeserum.

Es werden gemischt: 200 g Kultur + 10,0 Normalpferdeserum (1 Stunde bei 57° C inaktiviert), oft umgeschüttelt, ca. 40 Stunden miteinander bei Zimmertemperatur im Kontakt gelassen, dann die Kultur abzentrifugiert, der Bodensatz einmal gewaschen und in 4,0 NaCl aufgeschwemmt. Folgende Meerschweinchen erhalten intraperitoneal:

	nach Stunden	3	6	17	30	42	3 Tage	4 Tage	Bemerkungen
B 388, 230 g	75 mg der abzentrifugierten Kultur	36°	33,5°	34° 215 g	35,5°	Exitus	.	.	Sektion: Seröses Pleuraexsudat. Im Peritonealraum seröses Exsudat mit mäßiger Eiterbeimengung; im Ausstrich zahlreiche Diplokokken. Kultur: Kolonieen von Staphylococcus aureus und einige von Diplokokken. Nebennieren hyperämisch. Aus dem Herzblut wachsen einige Diplokokkenkolonieen
B 391, 230 g	100 mg der abzentrifugierten Kultur	38°	38°	37° ganz munter, 210 g	34° moribund	Exitus	.	.	Sektion: Seröses Pleuraexsudat, seröses Peritonealexsudat mit mäßiger Eiterbeimengung, im Ausstrich massenhaft Diplokokken. Kultur: massenhaft Diplokokken und sehr zahlreiche Colikolonieen. Nebennieren hyperämisch. Aus dem Herzblut wachsen eine Anzahl Diplokokken- und Colikolonieen

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

B 392, 230 g	1,0 des abzentrifugierten Serums	38,5°	36°	37,5° 215 g	39,5°	205 g	205 g	190 g	Nach 8 Tagen Exitus (Gewicht 200 g). Sektion: Lunge teilweise schlaff, schlecht lufthaltig; im Ausstrich keine Mikroorganismen. Im Peritonealraum etwas klare Flüssigkeit, mikroskopisch und kulturell steril. Herzblut steril
B 395, 235 g	1,5	39,5°	38,5°	40° 215 g	40°	200 g	200 g	200 g	Nach 7 Tagen Exitus (195 g). Sektion: Leicht vergr. Milz, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Nebennieren normal. Herzblut und Peritonealflüssigkeit steril
B 396, 230 g	2,0	38,5°	38,5°	39,2° 210 g	39°	190 g	175 g	175 g	Nach 6 Tagen Exitus (155 g). Sektion: Vergrößerte Milz, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Herzblut und Peritonealflüssigkeit steril
B 397, 230 g	3,0	39°	37,2°	37,8° 205 g	38,5°	180 g	Exitus (160 g)	.	Sektion: Im Peritonealraum wenig trübe Flüssigkeit, mikr. nur Leukocyten, Kultur steril. Nebennieren normal. Milz leicht vergrößert, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Herzblut steril

III. Versuche mit Normalkaninchenserum bei vorbehandelten Tieren.

Es werden gemischt 120 mg Kultur + 10,0 Normalkaninchenserum; das Gemisch wird oft umgeschüttelt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, am nächsten Morgen abzentrifugiert, der Bodensatz einmal gewaschen und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Folgende Meerschweinchen erhalten intraperitoneal:

	nach Stunden	3	6¼	7¼	17	24	42	65	4 Tage	5 Tage	Bemerkungen
B 330, 230 g	am Tage zuvor mit je 3,0 ccm steriler Bouillon intraper. vorbeh. 30 mg	36°	37,5°	38°	38,5° 195 g	39,5°	39° 190 g	39,5° 185 g	38° 145 g	38,2° 170 g	Nach 6 Tagen Exitus (Gewicht 155 g). Sektion: In der Lunge Atelektasen, mikroskopisch steril. Im Peritonealraum einzelne Eiterflocken, im Ausstrich nur degenerierte Leukocyten. Milz leicht vergrößert, im Ausstrich keine Mikroorganismen. Nebennieren normal. Herzblut und Peritonealflüssigkeit steril
B 331, 230 g	40 mg	37,5°	37°	38,2°	38,8° 200 g	40°	39,5° 195 g	40° 180 g	38,5° 155 g	Exitus (145 g)	Sektion: Im Peritonealraum einige Eiterflocken, im Ausstrich sehr vereinzelte Diplokokken (?). Milz und Nebennieren normal. Herzblut und Peritonealflüssigkeit steril
B 332, 230 g	50 mg	36,5°	36,2°	35°	38° 195 g	39,8°	39,5° 185 g	40° 185 g	39,5° 155 g	Exitus	Sektion: Im Peritonealraum einige Eiterflocken, im Ausstrich zahlreiche Diplokokken. Milz stark vergrößert, im Ausstrich Diplokokken. Nebennieren normal. Aus Herzblut und Peritonealflüssigkeit wachsen massenhaft Diplokokkenkolonieen

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

des Endotoxins ausgeschaltet werden — die chronischen wenig oder gar nicht beeinflußt werden: Die Tiere wurden ausnahmslos marastisch und starben an Kachexie[1]). Dieses Schicksal teilten auch die vorbehandelten Meerschweinchen, welche verschiedene Mengen einer mit Normalkaninchenserum sensibilisierten Kultur erhalten hatten und welche über die akuten Giftwirkungen, zum Teil wenigstens, sehr glatt hinweggekommen waren. In einem Versuch wurde das mit der Kultur 40 Stunden in Berührung gewesene (200 mg auf 10,0) und dann wieder von ihr getrennte Serum (Normalpferdeserum) mehreren Meerschweinchen in abgestuften Mengen intraperitoneal injiziert; die Tiere zeigten zwar keine nennenswerten Symptome der akuten Vergiftung, starben aber sämtlich an Kachexie.

Die Meerschweinchenversuche haben also folgende Resultate ergeben:

1) Die Wirkungen des Dysenterieendotoxins äußern sich beim Meerschweinchen in ähnlicher Weise wie beim Kaninchen in der akuten Phase in Temperatursturz und allgemeiner Muskelschlaffheit, in der chronischen in Marasmus. Das Meerschweinchengift der Dysenteriebacillen ist symptomatologisch ein völliges Analogon zum Typhusendotoxin und unterscheidet sich von dem letzteren lediglich durch gewisse quantitative Differenzen: Geringer ausgesprochene akute, viel stärkere chronische Wirkungen. Das paretische Gift der Shiga-Bacillen hat in der Meerschweinchenpathologie keine Bedeutung.

2) Das Kraussche Serum hat gegenüber dem Dysenterieendotoxin deutlich nachweisbare, wenn auch ziemlich geringe giftwidrige Effekte; dieselben sind genau analog den Wirkungen der Typhusimmunsera gegenüber dem Typhusendotoxin. Sie beruhen nicht auf einem Gehalt an echten Antitoxinen, da so gut wie niemals eine vollständige Neutralisation des Endotoxins stattfindet und das Gesetz der Multipla auf die Beziehungen zwischen diesem und dem giftwidrigen Agens keine Anwendung findet. Vielmehr handelt es sich um einen fermentativen Abbau des Bakterienmoleküls, an dem sich 2 Komponenten — wahrscheinlich der bakteriolytische Ambozeptor und das Komplement — beteiligen.

3) Wie bei der Zerstörung des Typhusendotoxins, übt eine vorher erzeugte aseptische Entzündung einen fördernden Einfluß auf den Abbau des Dysenterieendotoxins aus. Allerdings scheint sich dieser Einfluß bei der Ruhr wesentlich gegenüber den akuten, nicht aber gegenüber den chronischen Vergiftungssymptomen geltend zu machen.

4) Ruhrbacillen, welche mit Immun- bezw. Normalseris im Kontakt waren und dann von diesen wieder getrennt wurden, haben ihre akut toxischen Wirkungen in hohem Grade eingebüßt. Es wird nämlich 1) ein Teil des Giftes extrahiert und 2) die Bakteriensubstanz sensibilisiert, wodurch sie für einen vollständigen Abbau in günstigster Weise vorbereitet ist.

5) Es scheint, als ob die akuten und die chronischen Erscheinungen des Dysenterieendotoxins an verschiedene Komplexe des Bakterienproto-

1) Mitunter wurden bei der Sektion Mischinfektionen mit Diplokokken gefunden, die, aus dem Darm der Meerschweinchen stammend, bei den schwer kachektischen Tieren günstige Existenzbedingungen haben.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

plasmas geknüpft sind. Die chronisch wirkenden sind der Zerstörung viel weniger zugänglich, als die akut vergiftenden.

Es sei mir gestattet, aus meinen Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen einige Schlüsse auf die menschliche Pathologie zu ziehen. Es fragt sich zunächst, ob beide Gifte der Ruhr-Shiga-Bacillen, das paretische Gift und das Endotoxin, für den Menschen in Betracht kommen. Da Paresen nicht zum ständigen Krankheitsbild der Ruhr gehören, so dürfte in denjenigen Fällen, in denen keine Paresen auftreten, auch dem paretischen Gift keine Bedeutung zugesprochen werden [1]). Ob aber in den Fällen, in denen paretische Symptome beobachtet werden, diese durch das auf Kaninchen wirkende paretische Gift hervorgerufen werden, erscheint einstweilen zweifelhaft. Nur dann könnte eine antitoxische Therapie der Ruhr in Frage kommen, da nach meinen Untersuchungen nur gegenüber dem paretischen Gift ein Antitoxin existiert. Diesem Antitoxin können aber — wenigstens nach dem Kaninchenversuch zu urteilen — therapeutische Heilwirkungen nicht zugesprochen werden, es wirkt nur prophylaktisch.

Die regelmäßig auftretenden Vergiftungserscheinungen bei der Ruhrerkrankung des Menschen sind zweifellos auf das bei Kaninchen, ebenso wie bei Meerschweinchen wirkende Endotoxin [1]) zurückzuführen. Diesem Gift gegenüber existiert im Kraus schen Serum kein Antitoxin; die giftwidrigen Wirkungen, die es entfaltet, sind auf fermentativen Abbau des Giftes durch die bakteriolytischen Immunkörper (und das Komplement) zu beziehen. Somit komme ich wieder zu demselben Standpunkt, den R. Pfeiffer stets vertreten hat: Das wirksame Prinzip der Ruhrimmunsera beruht nicht auf ihren antitoxischen, sondern auf ihren bakteriolytischen Funktionen. Freilich haben die bakteriolytischen Immunkörper nicht nur die Aufgabe, die lebenden Bacillen abzutöten, sondern auch die Bacillenleibessubstanz bis zu atoxischen Produkten abzubauen. Wie weit die in dem Kraus schen Serum enthaltenen Bakteriolysine diesen Aufgaben beim Menschen gerecht werden, dürfte nach dem Tierversuch schwerlich entschieden werden können. Was das abbauende Vermögen anbetrifft, so scheint dieses nur sehr gering zu sein. Sind doch erst relativ sehr große Serumdosen imstande, den akuten, namentlich aber den chronischen Vergiftungserscheinungen vorzubeugen. Ueberdies lehren die Kaninchenversuche, daß das Serum nur dann gegenüber dem Endotoxin wirkt, wenn es im Reagensglase mit der Kultur gemischt, nicht aber, wenn es getrennt injiziert wird. Es wird die Aufgabe der Serumtherapie bei der Ruhr sein, Sera mit einem reichen Gehalt an bakteriolytischen Immunkörpern herzustellen, da überhaupt nur von solchen günstige Erfolge erwartet werden können.

1) Kolle und seine Schüler unterscheiden ebenfalls ein Dysenterietoxin und -endotoxin; doch scheint mir diese Trennung nicht genügend scharf durchgeführt zu werden. Auch kann ich mich der Auffassung nicht anschließen, daß das Toxin in der menschlichen Pathologie die Hauptrolle spiele, und demzufolge auch nicht die Ansicht teilen, daß der Heilwert eines Dysenterieserums wesentlich auf seinem Gehalt an gegen dieses Toxin gerichteten Antitoxinen beruhe.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber einen coliähnlichen Bacillus als Erreger einer spontanen Epizootie der weissen Mäuse.

[Aus dem Hygienischen Institut der Kgl. Universität zu Turin (Direktor: Prof. L. Pagliani).]

Von Dr. **Giuseppe Sangiorgi,** Assistenten [1]).

Im Verlaufe des vergangenen Monats Juni brach unter den weißen Mäusen unseres Instituts eine spontane Epizootie aus, welcher ungefähr 20 Proz. der Tiere bald zum Opfer gefallen waren. Die befallenen Tiere gingen in 4—5 Tagen unter den folgenden klinischen Symptomen zugrunde: Gesträubtes Haar, oberflächliche Atmung, subnormale Temperatur, lähmungsartige Schwäche der hinteren Extremitäten, starke Abmagerung, profuse Diarrhöe. Die perianale Gegend war stets mit Faeces beschmutzt. Die Obduktion wurde in allen Fällen bald während des Erkrankungsverlaufes, bald sogleich nach dem Tode, spätestens aber nach einigen Stunden ausgeführt.

Die Obduktionsergebnisse waren kurz folgende: Grauweißliche, nekrotische Herde waren an der Oberfläche der Leber vorhanden, die Milz war hypertrophisch und reich an dunklem Blut. Die Nieren sehr blaß. Der Dünndarm war mit von Gasbläschen durchsetztem, gelblichem, mehr flüssigem Brei gefüllt; in der Bauchhöhle manchmal seröser Erguß von nicht bedeutender Menge.

Aus der Milz und dem Herzblut der während des Erkrankungsverlaufes getöteten Tiere wurden unter Beobachtung aller bakteriologischen Kautelen Kulturen angelegt. Die Kolonieen der gewonnenen Reinkulturen zeigten ein Kurzstäbchen. Die Stäbchen sind an den Enden abgerundet, färben sich leicht und gut mit allen Anilinfarben und werden nach Gram entfärbt. In mit Tusche (nach Burri) behandelten Aufstrichpräparaten lassen die Stäbchen in der Mitte ihres Leibes einen dunklen Punkt und an der Peripherie einen hellen Saum hervortreten, die von Eisenberg und von Sangiorgi bei allen gramnegativen Keimen zur Darstellung gebracht und als endo- und ektoplasmatische Teile des Keimleibes angesehen wurden. Sporenbildung fehlt; die Entwickelung in der Tiefe der Nährböden deutet auf fakultative Anaërobiose. Das aus Bouillonkulturen entnommene Stäbchen zeigt Eigenbewegung; mit Hilfe der Geißelfärbung erkennt man 4—6 Geißeln in peritricher Anordnung.

Auf Bouillon bildet der Bacillus unter Säurebildung eine Trübung in toto; die Kultur ist geruchlos. Bei absoluter Ruhe bildet sich an der Oberfläche ein wenig resistentes Häutchen, die Aufhellung tritt in 10—12 Tagen ein, indem sich ein bedeutender Niederschlag ansammelt. Im Peptonwasser entsteht allgemeine Trübung; auf der Agaroberfläche bildet der Keim nach 24 Stunden bei Bruttemperatur grauweiße, glänzende Kolonieen; bei Zimmertemperatur ist das Wachstum ebenfalls reichlich. Auf Nährgelatine wächst der Bacillus recht gut, ohne das Substrat zu verflüssigen, ohne Trübung des Mediums, ohne Gasbildung. Auf Kartoffeln bildet sich ein üppiger, brauner Belag. Milch kommt nur nach 7—8-tägigem Verweilen im Brutschrank unter Säurebildung zur Gerinnung; bei Zimmertemperatur findet selbst nach 30 Tagen keine Milchgerinnung statt. In Bouillon, der 2 Proz. Glukose, Maltose, Laktose, Saccharose zu-

1) Vom Verfasser ins Deutsche übertragen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gesetzt sind, entsteht Gas- und Säurebildung; die nach 8-tägigem Wachstum bei Bruttemperatur (in Schwefelsäure berechnete) Säurebildung aus Zuckern beläuft sich auf 2,54 Prom. (Laktose), 1,96 Prom. (Saccharose), 2,94 Prom. (Glukose), 3,13 Prom. (Maltose). Inulin und Stärke werden nicht angegriffen.

In Neutralrottraubenzuckeragar nach Rothberger bewirkt der Bacillus erst nach 12—14 Tagen Entfärbung, grünliche Fluoreszenz und Gasbildung; in Lackmusmolke nach Petruschky und in Lackmusmilchzuckeragar nach Drigalski wird nach 24 Stunden eine intensive rote Färbung hervorgerufen. In Peptonbouillon bewirkt der Bacillus Indolbildung, die nur nach 6—7-tägigem Wachstum nach den Methoden Salkowsky und Crisafulli, dagegen erst nach 18 Stunden nach der Methode von Rivas (1 ccm 10-proz. Natronlauge + 1 ccm 50-proz. Schwefelsäure) nachweisbar ist. Es ist noch zu erwähnen, daß der Bacillus im Peptonwasser bei Zusatz von Salzsäure Nitrate in Nitrite zu verwandeln vermag. Ammoniakbildung fehlt.

Die mit unserem Bacillus ausgeführten Tierversuche ergaben nachstehende Resultate: Per os: Die weißen Mäuse anderer Käfige (worunter ein spontaner Todesfall nie beobachtet wurde) sterben binnen 5—6 Tagen an profuser Diarrhöe. Das Obduktionsbild ist identisch mit jenem der spontan verendeten Tiere. Aus der Milz und aus dem Herzblut wurden Reinkulturen desselben Stäbchens gewonnen. Dasselbe Bild bieten die grauen Ratten (Mus decumanus) dar, die binnen 8—11 Tagen zugrunde gehen. Die Katze leidet an sehr profuser Diarrhöe, solange man ihr die Kulturen einführen läßt; sie verbleibt übrigens am Leben. Subkutan geimpft, erzeugt der Bacillus den Tod der weißen Maus binnen 4 Tagen, den der grauen Ratte binnen 3 Tagen. Meerschweinchen und Kaninchen sind gegen kleinere Dosen unempfindlich; hingegen führen größere Dosen zu Abszeßbildung, dessen Heilung nach dem Durchbruch des Eiters unter Krustenbildung sich vollzieht. Die subkutane Verimpfung von 3 ccm einer 1-tägigen Bouillonkultur verursachte bei einer Katze am folgenden Tage Sträubung des Haares, totale Appetitlosigkeit und Atembeschwerden, worauf sich das Tier dann schnell erholte und Monate hindurch gesund blieb. Nach intraperitonealer Einverleibung des Virus verenden die weiße Maus und die graue Ratte (resp. 0,5—1 ccm), das Meerschweinchen und das Kaninchen (2,5 ccm) innerhalb 24 Stunden. Der Tod tritt so rasch ein, daß die mikroskopische und kulturelle Untersuchung des Blutes negative Resultate liefert; man findet den Bacillus in der peritonealen Flüssigkeit massenhaft, hingegen in Leber und Milz nur in geringer Zahl.

Die Abtötung der Kulturen wird durch eine Erhitzung auf 60° C binnen 15 Minuten erreicht.

Zur Entscheidung der Frage der eventuellen Toxinbildung wurden die Versuchstiere mit Bouillonkulturfiltraten (Chamberland-Filter) behandelt. Ich habe einem Kaninchen von 1500 g Gewicht (intravenös), einem Meerschweinchen von 350 g Gewicht (intraperitoneal), einer weißen Maus und einer grauen Ratte (subkutan) 1 ccm des Filtrates injiziert, das sich aus 30 Tage lang im Thermostaten gelassenen Kulturen erhalten hatte. Die Tiere gingen in resp. 6—8—5—12 Tagen zugrunde. Sie wurden nach der Injektion traurig, fraßen wenig, hielten die Augenlider halb geschlossen. Bei der Obduktion wurden am Kaninchen subseröse ekchymotische Flecken, am Meerschweinchen ein ziemlich reichlicher seröser Peritonealerguß, an Muriden nichts Besonderes beobachtet.

Zum Studium der Agglutinationserscheinungen bediente ich mich des spezifischen Serums, das ich aus einem großen, durch meinen ab-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

getöteten Bacillus 28 Tage lang behandelten Kaninchen gewonnen hatte. Nach 1 Stunde agglutinierte es den Bacillus leicht bei 1:1000, gut bei 1:700, kräftig bei 1:500.

Aus den morphologischen, biologischen und kulturellen Eigenschaften des geschilderten Mikroorganismus folgt, daß wir es mit einem Vertreter der großen Coli-Gruppe zu tun haben. In der langen Reihe von Bact. coli commune zum Bac. typhi abdominalis steht unser Bacillus dem ersteren näher als dem letzteren. Derselbe befriedigt den für Bact. coli commune klassischen Begriff Escherichs nicht. Obwohl er alle obligaten Eigenschaften besitzt, entfernt er sich doch vom B. coli commune infolge der Besonderheit zweier fakultativer Eigenschaften, nämlich der langsamen Milchgerinnung und überhaupt der Pathogenität[1]). Vom differenziellen Standpunkte aus gegenüber der Paracoli-Gruppe soll dieser Bacillus unter den von Orlowsky, Gilbert, Refik usw. klassifizierten Keimen nicht aufgezählt werden.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß eine spontane Epizootie der weißen Mäuse sowohl in der tierärztlichen als auch in der medizinischen Literatur noch nicht beschrieben worden ist. Die von Löffler, Laser, Mereschkowsky, Danysz, Issatschenko aus den bisher bekannten Muridenepizootieen isolierten und als Erreger derselben beschriebenen Bacillen haben solche distinkte Merkmale, daß sie sich von meinem Bacillus leicht unterscheiden lassen.

Literatur.

Danysz, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. T. 112. 1893.
Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910.
Issatschenko, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 23. 1898.
Laser, Centralbl. f. Bakt. Bd. 11. 1892.
Löffler, Centralbl. f. Bakt. Bd. 11. 1892.
Mereschkowsky, Arch. f. Tierheilk. 1894.
Rivas, Journ. of infect. Dis. 1907.
Sangiorgi, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910.

Nachdruck verboten.

Experimentelle Infektion mit „Leishmania infantum" bei Hunden.

[Aus der Kgl. Universitätskinderklinik zu Palermo (Direktor: Prof. Dr. R. Jemma).]

Von Prof. **R. Jemma,** Dr. **G. Di Cristina** und **S. Cannata.**

In einer vorläufigen Mitteilung in der R. Accademia di Scienze mediche von Palermo vom 29. Januar 1910 hat einer von uns (Prof.

1) An den zur Gruppe der Colibakterien gehörigen Arten kann man obligate, beständige oder essentielle und fakultative, unbeständige oder sekundäre Eigenschaften unterscheiden. Zu ersteren zählen als positive Merkmale die Kurzstäbchenform der Individuen, das relativ üppige Wachstum auf den gebräuchlichsten Nährböden und die Entfärbung bei Anwendung der Gramschen Tinktionsmethode, als negative Merkmale die mangelnde Befähigung zur (makroskopischen) Verflüssigung von Gelatine und die (unter gewöhnlichen Umständen) ausbleibende Sporenbildung. Die wichtigsten der fakultativen Charaktere wären die Indolbildung, die Zuckervergärung, die Milchgerinnung, die Beweglichkeit, ein gewisser Grad von Pathogenität usw." (Escherich und Pfaundler, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. 1903.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jemma) auf die Untersuchungen über die experimentelle Infektion mit Leishmanschen Parasiten, die aus dem Milzsaft von Kindern mit infantiler Milzanämie isoliert worden waren, in unserem Institut hingewiesen.

Es wurde damals bemerkt, daß diese Untersuchungen von Erfolg gekrönt worden waren, und die spätere Veröffentlichung der Versuche vorbehalten.

In dieser Mitteilung geben wir nun einen Teil der Untersuchungen unter Besprechung der Symptome und der bei an Leishmania infantum leidenden Hunden angetroffenen pathologisch-anatomischen Alterationen bekannt.

Nicolle gebührt das Verdienst, zuerst die experimentelle Infektion bei Hunden und Affen (Macacus sinicus) erzielt zu haben. Durch zahlreiche Untersuchungen gelang es ihm, nachzuweisen, daß die Infektion eintritt bei Einimpfung von Milz- und Knochenmarkemulsion auf peritonealem Wege oder direkt in die Leber, und er fand, daß die Infektion, außer vom Menschen auf den Hund und den Affen, auch vom Hunde auf den Affen und umgekehrt übertragen werden kann. Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten sind gegen die Infektion refraktär. Doch nicht alle infizierte Hunde bekamen die Krankheit, noch zeigten diejenigen, welche sie bekamen, identische Symptomatologie. Die meisten der Hunde Nicolles zeigten keine wichtigen Symptome: Keine Abnahme des Körpergewichtes, keine Temperatursteigerung, in einigen Fällen trat sogar Gewichtszunahme auf, in anderen Erscheinungen von Hypothermie. Wenige zeigten febrile Temperatur, Abmagerung, Paralyse.

Bei einem Affen, der mit Milzemulsion von einem an Milzanämie leidenden Kinde in die Leber und Peritonealhöhle geimpft worden war, konnte er Erscheinungen zu Lasten des Darmes (Dysenterie) beobachten, doch betrug die Temperatur in diesem Falle nie über 37°.

Bei sämtlichen infizierten Tieren fand Nicolle stets Parasiten in der Milz, der Leber und dem Knochenmark; bei einigen fand er sie außer in diesen Organen in den Mesenterialdrüsen, den Lungen, dem Herzblut, den Nebennieren, den Nieren, selten im peripheren Blut.

Die Inkubationsperiode ist bei den Hunden verschieden, nach den Untersuchungen von Nicolle scheint sie nicht unter 35 Tagen zu betragen. Nur einmal fand er nach 12 Tagen die Parasiten im peripheren Blut, in der Leber, der Milz und dem Knochenmark eines mit Affenvirus geimpften Hundes.

In dieser ersten Arbeit bringen wir die Resultate eines Teiles der vom verflossenen September bis heute (März) angestellten Untersuchungen.

Die von uns versuchten Impfungswege sind gewesen: Der Blutweg, der intraperitoneale, der subkutane, der dermale und der intralienale.

Als Infektionsmaterial haben wir benutzt das intra vitam extrahierte Milzblut von an der Krankheit leidenden Kindern, Milz- und Leberpulpa und Knochenmarkemulsion des am 1. Januar gestorbenen Kindes L. Marino; Milz-, Leberpulpa, Knochenmarkemulsion und Blut von infizierten Hunden.

1. Hund, männlichen Geschlechts, Gewicht 7,500 kg.

Am 20. September wird er auf dem Blutwege mit Milzblut des Kindes A. Di Bella geimpft.

Ungefähr 2 Monate lang nach der Impfung zeigt das Tier keine wichtigen Symptome. Darauf begann es abzumagern, an Hallucination zu leiden, so daß gewissermaßen Hydrophobie vorgetäuscht wurde. Zu dieser Zeit wurde es von klonischen Konvulsionen befallen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Am 1. Dezember wird eine Laparotomie vorgenommen und etwas Milzpulpa extrahiert, in der die Leishmanschen Parasiten aufgefunden werden.

Während dieses Zeitraumes (September—Dezember) zeigte die Temperatur nie febrile Steigerungen. Am 17. Dezember wird die Splenektomie vorgenommen.

Im Verhältnis zum Gewicht des Hundes ist die Milz vergrößert.

4 Monate nach der Impfung wird die Untersuchung des Blutes vorgenommen und ein Zustand der Oligocytämie und Oligochromämie mit Leukocytose angetroffen.

Nach dem Operationsakt scheint das Tier einige Zeitlang gebessert, später aber fällt es zurück und zeigt eine stets progressive Abmagerung; das Gewicht geht von 7,500 kg auf 6,590 kg herab. Es besteht allgemeine Parese, Strabismus divergens, Haut kalt, Dekubituswunden an den Tibiae und den Trochanteren. Doch hält ein ziemlich guter Appetit an.

Am 22. Februar beträgt das Körpergewicht 5,300 kg. Am selben Tage wird das Tier getötet.

In der letzten Periode wurden keine bemerkenswerten Variationen in der Körperwärme beobachtet; die Temperatur schwankte stets zwischen 38° und 39°.

Bei der Sektion wird gefunden: Starke Abnahme des Fettgewebes, Hyperämie der Leber, Knochenmark von himbeerroter Farbe, Nieren anämisch, Lungen und Herz ebenfalls anämisch. Sonst nichts Bemerkenswertes.

In den Ausstrichpräparaten von Leberstückchen und Knochenmark wird eine sehr große Anzahl von Parasiten angetroffen.

Histologische Untersuchung der Organe. Fixierung in der Orthschen Flüssigkeit, Färbung mit Hämatoxylin, Eosin, Orange, Biondi-Heidenhain.

Milz. Die Milz wurde, wie gesagt, intra vitam exstirpiert. Sie hat eine verdickte, kernarme Kapsel. Die Malpighischen Körperchen sind gut differenziert, es besteht Vermehrung des adenoiden Gerüstes.

In den Gefäßlakunen findet sich starke Proliferation der Endothelzellen; diese erscheinen groß, mit wenig deutlichen oder pyknotischen oder granulären Kernen. Das Protoplasma enthält eine enorme Menge basophiler Körperchen, welche die Charaktere der Leishmanschen Parasiten besitzen; es sind deshalb Zellen mit Parasiten [1]). Die mononukleären Zellen enthalten ebenfalls Parasiten, doch sind diese abundanter in den endothelialen Elementen.

Die kleinen Arterien zeigen Proliferation der Adventitia.

Leber. Die Trabekelanordnung des Leberacinus ist erhalten; die centroacinösen Venen sind von normalem Aussehen, die Lebertrabekeln sind dünner als gewöhnlich und die Leberzellen granulär. Hier und da werden kleine Herde von verschiedener Größe angetroffen, welche aus Zellen mit ektasischen Kernen, entfärbtem und mit Körnern angefülltem Protoplasma bestehen; diese Zellen sitzen auf einem strukturlosen Häutchen oder etwas, das den Eindruck eines Häutchens macht. An anderen Stellen sind diese Herde noch deutlicher und haben das Aussehen von in Entartung begriffenen Leberzellen. Das Häutchen ist in diesen Fällen nicht vorhanden und es besteht eine vollkommene Kontinuität zwischen einer gesunden Gewebszone und dieser Zone.

---

1) Wir schlagen vor, diese Zellen wegen ihres brombeerartigen Aussehens und der endothelialen Entstehuug als Endothelbrombeeren zu bezeichnen.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

In den interacinösen Kapillaren werden hier und da einige Zellen mit Granula von dem beschriebenen Typus beobachtet; in den interlobulären Räumen, in den Endothelien der Lymphgefäße werden zahlreiche granuläre Zellen wahrgenommen.

In einigen Zonen der Leber wird beobachtet, daß die Lebertrabekeln atrophisch sind und die einzelnen Zellen ein hyalines, farbloses Aussehen besitzen; doch sind neben diesen andere Zellen von normalem Aussehen zu sehen.

Die Lymphgefäßchen zeigen mit Parasiten infarzierte Endothelien. In den interacinösen Räumen sind die Gallenkanälchen von normalem Aussehen und die Lymphgefäße enthalten zahlreiche Parasiten. Es besteht keine Proliferation des interstitiellen Gewebes.

Die Leberzellen sind im allgemeinen in leichter, fettiger Entartung, was aus der Anwesenheit von wenigen Vakuolen zu erkennen ist. In einigen Leberzellen sind rote Granula von verschiedener Größe, von der eines roten Blutkörperchens und darunter, zu bemerken, die offenbar auf Blutpigment zurückzuführen sind.

In der Leber wird also beobachtet: Geringer Grad von hyaliner und fettiger Entartung der Leberzellen, leichte Infiltration mit Blutpigment, Schwellung der Endothelzellen der interlobulären Lymphgefäße und Parasiteninfiltration in den Leberzellen und in den Endothelzellen.

Niere. Die Glomeruli sind sehr kernarm und der Blutgehalt gering; die Bowmansche Kapsel ist stark verdickt, aber mit erhaltenem Endothel. Die Canaliculi contorti sind von granulärem Aussehen; das Epithel ist zum Teil abgeschuppt, hat undeutliche Ränder, Kern hier und da erhalten.

Bei den kleinen Arterien ist die Adventitia verdickt, die endotheliale Zone ist noch deutlich, gut erhalten und enthält keine Parasiten.

In einigen interstitiellen Zonen werden zwischen einem Kanälchen und dem anderen, wo eine Proliferation des interstitiellen Gewebes zu beobachten ist, in den perikanalikulären Lymphgefäßchen Endothelzellen mit pyknotischem Kern und verblaßtem Protoplasma wahrgenommen, die mit chromatischen Körperchen mit gutdefinierten Konturen, umgeben von einem hellen Hof, infarziert sind. An anderen Punkten werden in Längsschnitten von Lymphkanälchen granuläre Zellen vom oben beschriebenen Typus beobachtet, welche die Länge des Kanälchens fast ganz auskleiden. An keiner anderen Stelle ist Anwesenheit dieser Körperchen zu konstatieren; im Innern des kanalikulären Epithels sind diese granulären Zellen auch in der Basalschicht der Bowmanschen Membran und stets innerhalb der Lymphräume evident.

In einigen Zonen der Niere ist die Anwesenheit kleinzelliger Infiltration zu bemerken, namentlich in dem subkapsulären Teil der Niere, und hier werden höchst zahlreiche Zellen mit Parasiten beobachtet.

Einige der graden Kanälchen zeigen ein mit hyaliner Substanz infarziertes Lumen.

Es besteht demnach in der Niere trübe Schwellung der Epithelien mit leichter kleinzelliger Infiltration des interstitiellen Gewebes und Infarzierung des interstitiellen Gewebes mit Leishmanschen Parasiten, welche stets das Protoplasma der Endothelzellen einnehmen. In den eigentlichen Zellen der Niere ist nie Anwesenheit von Parasiten zu konstatieren.

Nebennieren. In der Nebenniere finden wir vakuoläres Aussehen der Rindenzellen; hier und da sind kleine Herde analog den in der Leber beobachteten zu bemerken. Es sind kleine Gruppen von Zellen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in denen die Kerne stark verkleinert oder enorm gequollen oder geradezu undeutlich sind. Das Protoplasma ist verblaßt und enthält basophile Körperchen, umgeben von einem hellen Hof. Es sind offenbar Zellen mit Parasiten analog den in der Leber und in den Nieren angetroffenen.

An einigen Stellen der Nebenniere werden frische Infarkte mit Zerstörung des Drüsengewebes wahrgenommen. In der Medullarzone nichts Interessantes außer daß die Zellen ein stärker vakuoläres Aussehen angenommen haben als in der Rindensubstanz.

Zusammenfassend wird so in der Nebenniere beobachtet: Trübe Schwellung der Rindenzellen, kleine Infarkte in der Medullarzone, Vakuolisierung durch fettige Entartung der Zellen selbst und Invasion der spezifischen Zelle der Nebenniere durch Parasiten. Diese Invasion ist jedoch nicht auf die ganze Nebenniere verallgemeinert, sondern zeigt sich in kleinen Herden, die hier und da disseminiert sind.

Pankreas. Die Struktur des Pankreas zeigt nichts Anormales. Die Drüsenacini, die zentro-acinösen Zellen und die Langerhansschen Inselchen sind von normalem Aussehen. Das interstitielle Gewebe ist nicht verdickt. An einigen Stellen des Pankreas, besonders gegen die Rindenzone, wird trübe Schwellung und Vakuolisierung des Zellprotoplasmas beobachtet, doch ist die charakteristische Anordnung durchaus nicht verschwunden.

In den interacinösen Räumen wird Proliferation der Endothelien der Lymphgefäße beobachtet: viele dieser Endothelien enthalten Parasiten. Die mit Parasiten beladene endotheliale Zelle zeigt unter diesen Umständen nicht tingierbares hyalines Protoplasma. Der Kern ist normal nach Größe oder kleiner als normal, doch hat er keine Chromatinschollen mehr, die ihn auszeichnen und ist manchmal einfach durch eine leicht an der Peripherie gefärbte Hülle gebildet. Parasiten werden in der spezifischen Zelle des Pankreas nicht beobachtet.

Zusammenfassend haben wir in dem Pankreas geringe fettige Entartung der Pankreaszellen, nicht verallgemeinerte trübe Schwellung derselben, Proliferation der interacinösen Endothelien mit Anwesenheit von Endothelzellen in hyaliner Entartung und beladen mit Parasiten. Das Kanälchensystem des Pankreas ist normal und enthält keine Parasiten.

Knochenmark. Es ist eine große Anzahl von mononukleären Zellen mit Parasiteninhalt zu bemerken. Die eigenen Elemente des Markes (lymphoide Zellen, Myelocyten mit basophilen, neutrophilen und acidophilen Granula, den Erythro- und Megaloblasten) sind abundant. Was am meisten die Aufmerksamkeit auf sich zieht, ist die Anwesenheit einer großen Anzahl von Megakaryocyten, welche verschiedene Form und Aussehen annehmen, je nachdem sie einen mehr oder weniger reichlichen Gehalt an phagocytierten Elementen haben. Es gibt Formen, die einen enormen Gehalt an phagocytierten Kernen besitzen, andere, die unregelmäßige hufeisenförmige Kerne haben, noch andere, die Zellen mit Parasiten enthalten. Im allgemeinen jedoch werden in den Megakaryocyten spärliche Parasiten aufgefunden. Die Größe der Megakaryocyten ist verschieden; es finden sich kleine und solche, die das Aussehen eines wahren Inselchens annehmen.

Die Gefäße des Knochenmarkes zeigen die Adventitia in Proliferation, normale Endothelien und enthalten keine Parasiten.

Lungen. In der Lunge ist eine leichte Anthrakosis zu verzeichnen, alveoläre Räume dilatiert, Anwesenheit eines geringen bronchialen Exsudates. Parasiten werden nicht aufgefunden.

Herz. Muskelfasern von granulärem Aussehen; die Längs- und Querstreifung ist nicht wahrzunehmen. Dagegen wird hier und da

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Fragmentierung der Faser selbst beobachtet. Kerne verblaßt, aber nicht ganz alteriert. In den Bindegewebsräumen werden keine wichtigen Erscheinungen beobachtet. Die Oberfläche des visceralen Pericards ist normal. Das unmittelbar mit dem Pericard in Kontakt stehende Muskelgewebe ist reich an Vakuolen als Ueberreste früherer Fettinfiltration. Parasiten werden nicht gefunden. Es besteht demnach im Herzen trübe Schwellung der Muskelfaser, Fragmentierung derselben und partielle fettige Entartung.

Im Herzblut und im peripheren Blut fällt die Untersuchung auf den Parasiten negativ aus.

2. Hund, männlichen Geschlechts, Gewicht 4,400 kg.

Am 20. Sept. wird er in die Milz mit Milzblut des Kindes A. Di Bella geimpft. Kein wichtiges Symptom. Am 5. Dez. wird ihm ein Stückchen Milzpulpa exstirpiert; Fehlen von Parasiten. Am 26. Dez. wird er durch Chloroformieren getötet. Gewicht 4,600 kg. Keine makroskopische Alteration der Organe. Fehlen von Parasiten in sämtlichen Organen.

Bis zu dem Tage, an dem es getötet wurde, zeigte das Tier keine Temperatursteigerungen noch Abnahme des Körpergewichts.

3. Hund, Weibchen, Gewicht 5,220 kg.

Am 6. Dez. werden ihm auf dem Blutwege 8 ccm Milzblut von dem Kinde V. Graffeo eingeimpft. Am 20. März wird das Tier getötet. Während dieses Zeitraumes zeigte es progressive Abmagerung und an dem Tage, an dem es getötet wurde, war es kachektisch geworden. Gewicht 4 kg. Bei der Sektion wurden keine makroskopischen Alterationen der Organe angetroffen; nur das Knochenmark war von weißlicher Farbe. Fehlen von Parasiten in sämtlichen Organen.

4. Hund, Männchen, Gewicht 5,500 kg.

Am 17. Dez. wurde er auf dem Blutwege mit Milzpulpaemulsion von Hnd 1 geimpft.

Am 26. Dez. wird er getötet. Keinerlei Alteration der Organe. Fehlen von Parasiten.

5. Hund, Männchen, Gewicht 8,860 kg.

Am 17. Dez. wird er auf dem Blutwege mit Milzpulpaemulsion von Hund 1 geimpft.

Am 10. Jan. wird ein Stückchen Milz entfernt; es werden keine Parasiten angetroffen.

Am 20. Jan. stirbt er an Sepsis. Bei der Sektion wird ein Absceß an der Milz gefunden. Fehlen von Parasiten in allen Organen.

6. Hund, Männchen, Gewicht 4,460 kg.

17. Dez. Einimpfung von Milzpulpa von Hund 1 ins Peritoneum.

Ungefähr 3 Monate lang zeigte das Tier keine bemerkenswerten Symptome, doch nahm es progressiv an Körpergewicht ab und am 3. März wiegt es 3,100 kg.

Die 2mal am Tage gemessene Temperatur hielt sich zwischen 39,5 und 39,7°.

Am 20. März wird eine Punktion der Leber und eine Trepanation des linken Femur vorgenommen; im Leberblut und im Knochenmark werden zahlreiche Leishmansche Körper angetroffen.

7. Hund, Weibchen, Gewicht 3,320 kg.

17. Dez. Einimpfung von Milzpulpa von Hund 1 ins Peritoneum.

Am 28. Jan. wird die Resektion einer Rippe vorgenommen. Die Untersuchung auf den Leishmanschen Parasiten im Knochenmark ist negativ.

Das Tier nimmt indessen an Körpergewicht ab, zeigt aber keine febrilen Temperatursteigerungen noch Hypothermie.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Am 18. Febr. geht es, stark abgemagert, ein. Gewicht 2,600 kg.

Bei der Sektion wird starker Schwund des Fettgewebes, eiteriger Erguß der rechten und linken Pleurahöhle verzeichnet. Leber hyperämisch. Milz von normalem Aussehen. Knochenmark von himbeerroter Farbe. Nichts Bemerkenswertes in den übrigen Organen.

In den Ausstrichpräparaten aus der Leber, der Milz und dem Knochenmark werden die Leishmanschen Parasiten in großer Zahl angetroffen.

Histologische Untersuchung der Organe. Fixierung in der Orthschen Flüssigkeit; Färbung mit Hämatoxylin, Eosin, Orange, Biondi-Heidenhain.

Leber. Die Lebertrabekeln sind verdünnt, bewahren jedoch ihre normale Anordnung um die centroazinösen Venen.

Die centroazinöse Vene ist normal nach Dicke der Wand und Blutgehalt. Die interacinösen Kapillarräume sind etwas dilatiert und mit Blut angefüllt. Hier und da enthalten die Lebertrabekeln einige mit Parasiten beladene Zellen, welche das Aussehen einer Brombeere annehmen; diese Zellen zeigen Rarefaktion des Protoplasmas, zentralen oder ektopischen, stets deformierten Kern.

Der Gehalt an Parasiten ist im allgemeinen ein sehr großer; in den interacinösen Räumen werden verdickte Blutgefäßchen mit stark verdickter Tunica endothelialis beobachtet. In ihrem Innern ist abgeschupptes Endothel und Parasiten enthalten.

Die Lymphgefäße der interacinösen Räume zeigen proliferiertes Endothel; einige Zellen derselben sind stark gequollen, haben einen unsichtbaren Kern und sind angefüllt mit Parasiten.

Neben den mit Parasiten beladenen Zellen sind Zellen mit Blutpigment in großen oder kleinen Körnern zu beobachten.

Milz. Es besteht bedeutende Vermehrung der Milzpulpa; nichtsdestoweniger sind die Malpighischen Körperchen noch gut differenziert; die Bindegewebssepten sind stark verdickt, auch das trabekuläre adenoide Gewebe ist deutlicher geworden. In allen Gebieten werden höchst zahlreiche mononukleäre Zellen, angefüllt mit Parasiten, beobachtet. Einige dieser Zellen bewahren normales Aussehen, andere zeigen die bekannte Alteration des Protoplasmaschwundes, das durch Parasiten substituiert wird.

Neben diesen Zellen finden sich andere, welche noch deutliche Struktur bewahren; der Kern jedoch ist an die Peripherie gedrängt und stark gequollen oder verkleinert. Im Verein mit den Parasiten sind häufig Blutpigmentkörner darin enthalten.

Die Gefäßlakunen zeigen Endothelproliferation und enthalten Parasiten.

Knochenmark. Die Schnitte von in Orthscher Flüssigkeit fixierten und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Stückchen zeigen eine spezielle Struktur, welche beschrieben zu werden verdient. Man beobachtet eine diffus rot gefärbte granuläre Masse, höchst spärliche Elemente des Markes, Gefäßchen von normalem Aussehen mit dilatiertem Lumen, aber erhaltenem Endothel. In einigen Zonen geht von den kleinen Arterien Proliferationsbindegewebe ab; hier und da sind an der Peripherie des Schnittes einige lymphoide Zellen und einige polynukleäre zu bemerken.

Einige Endothelzellen enthalten, wie gewöhnlich, zahlreiche Parasiten, und neben diesen werden orangefarbene Körperchen beobachtet, die offenbar aus Blutpigment bestehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den Blutgefäßchen werden einige Endothelien in Karyorrhexis wahrgenommen.

In den mit Azur-Eosin gefärbten Ausstrichpräparaten sind spärliche eigentliche Elemente des Markes, zahlreiche Blutpigmentklumpen zu sehen. Die Elemente, welche überwiegen, sind die lymphoiden Zellen ohne Granula, einige Megaloblasten, höchst spärliche granulöse Elemente vom polynukleären Typus und Myelocyten.

Die Parasiten sind abundant und sämtlich intracellulär; den Endothelzellen verleihen sie das Aussehen von Brombeeren.

Im Knochenmark besteht demnach eine beginnende Sklerose mit Erschöpfung der bildenden Eigenschaft desselben.

Nichts von Bedeutung in den übrigen Organen.

8. Hund, Weibchen, Gewicht 4,120 kg.

17. Dez. Einimpfung von Milzpulpa von Hund 1 in die Peritonealhöhle.

Bedeutende progressive Abmagerung. Keine febrile Temperatursteigerung. Geht am 3. Febr. ein.

Bei der Sektion findet sich: Vorgeschrittene Reduktion des Fettgewebes und kleine Menge seröser Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Leber stark hyperämisch mit wenig evidenter acinöser Struktur. Milz vergrößert und cyanotisch, Malpighische Körperchen nicht mehr evident. Knochenmark von himbeerroter Farbe. Darm normal. Herz mit exzentrischer Hypertrophie. Lungen gesund.

Histologische Untersuchung der Organe. Fixierung mit Orthscher Flüssigkeit, Färbung mit Hämatoxylin, Eosin, Orange, Biondi-Heidenhain, Azur-Eosin.

Leber. Die trabekuläre Anordnung der Leber ist alteriert durch die Dilatation der intraacinösen Gefäßchen, welche sich mit Blut angefüllt zeigen.

Die Leberzellen sehen im allgemeinen normal aus, bis auf hier und da leicht erkennbare Vakuolisierung, die sicher auf fettige Infiltration zurückzuführen ist. Es besteht Proliferation der Kapillarendothelien, von denen viele wie Zellen in Karyorrhexis aussehen. Die Zellen mit Parasitengehalt sind selten. Die Parasiten werden am meisten in den endothelialen Zellen beobachtet. Nichts von Bedeutung ist in den interacinösen Räumen zu erkennen.

Milz. Es besteht Vermehrung des Trabekelgewebes mit leichter Vermehrung der Milzpulpa. Die Malpighischen Körperchen sind nicht gut differenziert.

In den Bindegewebstrabekeln, welche die Milz durchschneiden, ist bedeutende Vermehrung der bindegewebigen Zellen zu verzeichnen. Die Endothelien der Lymphlakunen sind desquamiert und weisen Karyorrhexis und Karyolyse auf. Der Parasitengehalt einiger Zellen ist ein reicher. Im allgemeinen jedoch sind in diesem Fall die Parasiten der Milzendothelzellen in geringerer Anzahl als gewöhnlich angetroffen worden.

In der Milz überwiegen lymphoide Zellen und kleine Lymphocyten. Es sind einige von jenen Zellen zu beobachten, welche als Megaloblasten der Milz beschrieben werden. Die Arterien der Milz haben verdickte Adventitia. Im allgemeinen überwiegen also in der Milz Erscheinungen von Sklerose und Kernentartung der eigentlichen Zellen der Milz. Die Invasion der Parasiten ist in diesem Fall nicht groß.

Knochenmark. Es hat normales Aussehen, enthält zahlreiche eigene Elemente. In einigen lymphoiden Zellen, und besonders in den Endothelien werden Erscheinungen von Karyorrhexis bemerkt; in einigen Zellen nämlich hat man anstatt eines rundlichen Kernes die Anwesenheit

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einer gewissen Anzahl von unregelmäßigen, länglichen oder rundlichen, stark gefärbten Granula, welche die Peripherie oder einen Pol der Zelle einnehmen oder kranzartig angeordnet sind. Neben diesen in Karyorrhexis befindlichen Zellen werden andere Zellen oder Zellmassen ohne Kern bemerkt, die zahlreiche von einem hellen Hof umgebene Körperchen enthalten und die typische Struktur der mehrfach beschriebenen Parasiten besitzen. Diese Zellen haben einen verblaßten oder ganz und gar unerkennbaren Kern. Häufig bestehen sie aus diffus gefärbten amorphen Massen, welche das Aussehen eines wahren Ganges besitzen. Im allgemeinen sind die eigentlichen Elemente des Markes von der Invasion der Parasiten verschont und am meisten die endothelialen Zellen der Lymphgefäße betroffen.

In bezug auf die Form der Markelemente sind alle dem Mark eigenen Elemente zu verzeichnen, nämlich nicht sehr abundante Megakaryocyten, lymphoide Zellen, Myelocyten mit verschiedenen Granulierungen, Erythroblasten, Megaloblasten, Lymphocyten.

Im Mark überwiegen also die degenerativen Erscheinungen der Endothelien und der eigenen Elemente des Markes; diese Erscheinungen sind mehr zu Lasten der Kerne als des Protoplasmas: Das Protoplasma kann sich auch vakuolisiert zeigen und enthält Blutpigment.

Niere. In der Niere finden sich Erscheinungen von Sklerose. Die Bowmansche Kapsel ist verdickt, die Endothelien derselben häufig in Karyolyse begriffen. Die Glomeruli haben spärliche Kerne und geringen Blutgehalt. Nicht selten ist in die Glomerularhöhle ergossenes Blut zu finden; die kanalikulären Epithelien sind granulös; ihr Lumen ist angefüllt mit körnigen Massen. Der interstitielle Raum zeigt Vermehrung der Kernelemente.

Trotz Untersuchung zahlreicher Präparate werden nirgends in der Niere Parasiten beobachtet.

9. Hund, Männchen, Gewicht 3,900 kg.

Am 17. Dez. wird er mit Milzpulpa von Hund 1 ins Peritoneum geimpft.

Am 26. Jan. geht er ein. Während dieses Zeitraumes zeigte er, abgesehen von einer bedeutenden Abmagerung, keine bemerkenswerten Erscheinungen.

Die Leishmanschen Parasiten werden nur im Knochenmark aufgefunden.

Aus den Ergebnissen der verschiedenen Versuche kann man zu dem Schluß kommen, daß nicht alle infizierten Hunde der Infektion entgegengehen, sei es daß die Einspritzung peritoneal erfolgt oder aber der Blutweg eingeschlagen wird.

Wenn das Tier die Infektion bekommt, wird es kachektisch und geht an Körpergewicht zurück; es hat leichte Temperaturschwankungen und Alterationen der Blutformel.

Bei den Hunden, über die wir berichtet haben, und bei denjenigen, die noch unter Beobachtung stehen, bekommt man als erste Kundgebung der erfolgten Infektion eine progressive Abmagerung, welche so weit geht, daß das Tier sich nicht mehr auf den Beinen halten kann.

Ausnahmsweise trat bei zwei hier nicht mitgeteilten Hunden, be denen die Infektion als positiv konstatiert worden ist, keinerlei Aenderung des Allgemeinzustandes ein.

Die Infektion, die der Hund bekommt, scheint analog derjenigen, welche beim Menschen beobachtet wird, denn bei beiden besteht Neigung zur Kachexie.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die histologischen Alterationen der verschiedenen Organe sind verschieden nach Ausdehnung, im allgemeinen aber herrschen die degenerativen Erscheinungen und die der endothelialen Proliferation vor.

In bezug auf die Art und Weise der Invasion der verschiedenen Organe und auf die Art und Weise, in der diese reagieren, scheint es uns verfrüht, ein Urteil abzugeben. Wir behalten uns dies vor, bis die Untersuchungen an weiteren 30 unter Beobachtung stehenden Hunden, von denen schon eine große Anzahl infiziert und auf dem Wege zur Untersuchung ist, abgeschlossen sein werden.

Nachdruck verboten.

Gelungene Kultur des Cytorrhyctes luis.

Vorläufige Mitteilung.

Von **J. Siegel.**

Mit 1 Tafel und 1 Textfigur.

Viele Autoren brauchen die Worte Syphiliserreger und Spirochaete pallida wie synonyme Begriffe. Sie würden jedenfalls in große Verlegenheit kommen, wenn sie die Erregernatur der Pallida beweisen sollten. 1907 habe ich im Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 45, Heft 3 mit ausführlichen Literaturangaben die Gründe zusammengestellt, die gegen die Spirochäten sprechen. Ich wiederhole die wichtigsten Schlußsätze hier noch einmal kurz: 1) Die Pallida unterscheidet sich nicht von der saprophytischen Refringens. 2) Die Stellen, an denen man die Pallida nachweist, nämlich Hautprodukte und Organe von Föten und Neugeborenen, sind zur Untersuchung der Erregerfrage ganz ungeeignet, denn in dem Blute und in den Leichen syphilitischer Neugeborener findet man alle möglichen saprophytischen Bakterien, in den Leichen der syphilitischen Föten in etwa 80 Proz. 3) Die Silberfärbung ist zum Nachweise von Spirochäten aus vielen Gründen zu verwerfen; unter bestimmten Umständen können Gewebsdeformierungen eintreten, wobei die Gewebsfasern ein Aussehen wie Spirochäten annehmen, z. B. bei Keratitis infolge Hornhautgeschwüres nicht luetischen Ursprungs, bei Mazeration von Schweineföten, Hautnekrosen bei Pocken und bei menschlicher, nicht luetischer Lungengangrän. 4) Es gibt syphilitische Föten mit ungeheuren Mengen von Gewebssilberspiralen an allen Stellen des Gewebes, während bei Giemsa-Färbung im Ausstrich keine einzige Spirochaete vorhanden ist, ebensowenig bei Dunkelfeldbeleuchtung oder Tuscheverfahren. 5) Die mit Farbstoffen als Parasiten nachweisbaren Pallidae fehlen sehr häufig in syphilitischen Hautprodukten und in den Organen syphilitischer Kinderleichen. 6) Noch ungünstiger für die Annahme der Erregernatur ist das Vorkommen der Pallidae an vielen nicht syphilitischen Stellen. 7) Die Schädigung, ja Auflösung der Pallida in Glyzerin spricht gegen ihre Erregernatur, da Glyzerin anerkannt das beste Konservierungsmittel des Syphilisvirus ist. 8) Das Syphilisvirus ist filtrierbar, die Pallida aber nicht. 9) Das Syphilisvirus erhält sich ohne Konservierungsmittel höchstens 6—8 Stunden virulent, die Pallida aber kann nach Hoffmann-Beer unter dem Deckglas monatelang lebend erhalten werden und erscheint nicht selten in den mehrere Tage aufgehobenen Kinderleichen in ungeheuren Mengen lebend. 10) Aetiologische Bedeutung kann nur einem Parasiten beigemessen werden, der auch im Blute und in den Organen von er-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wachsenen Syphilitischen und vor allem von geimpften syphilitischen Affen regelmäßig gefunden wird. Hier fand sich die Spirochaete bisher nicht.

Seit Veröffentlichung dieser Sätze ist nun nichts erschienen, was imstande wäre, die Pallida irgendwie zu stützen. Versuche, meine Einwände zu widerlegen, wurden, wahrscheinlich weil aussichtslos, mit wenigen Ausnahmen nicht unternommen. Es erschienen zwei bis drei Arbeiten, welche versuchten, nur die Silberfärbung zu retten, aber ohne Erfolg. Um der Polemik nicht allzu viel Spielraum zu gewähren, will ich an dieser Stelle auf diese Arbeiten wie auf manche andere nicht weiter eingehen. Andererseits wurden seit den letzten 3 Jahren einige Tatsachen bekannt, die höchst geeignet sind, die Stellung der Spirochäten ganz zu vernichten. Buschke betont es an verschiedenen Stellen (Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 19, in Riek, Handb. der Hautkrankheiten und a. a. O.), er habe in einer großen Reihe von Untersuchungen immer wieder die Beobachtung gemacht, daß in den Hautprodukten bei maligner Lues die Spirochäten regelmäßig fehlen.

Nach demselben Autor finden sich Spirochäten nur äußerst spärlich bei den experimentellen Läsionen von Affen; bei den mit maligner Syphilis erzeugten, sogar „sehr progredienten andauernden“ Infiltraten wurden sie nie gefunden, ebenso stände der Nachweis der Pallida im kreisenden Blute für akquirierte Lues noch aus. Zu diesen neuen ungünstigen Feststellungen kommt noch erschwerend hinzu, daß die Reinkulturen der Pallida nach Schereschewski u. a. absolut keine Reaktion bei geimpften Affen, Kaninchen, Mäusen oder Menschen hervorriefen. —

Nur eine neue experimentelle Tatsache schien eine Zeitlang für die Pallida günstig auszufallen. Uhlenhuth hatte durch Einspritzung spirochätenhaltigen (!) syphilitischen Materials in den Hoden von Kaninchen eigentümliche Nekrosen erzeugt, in denen er wiederum Spirochäten fand. Aus diesen Versuchen wollte man schließen, daß die Spirochäten diese Veränderungen hervorgerufen hätten und daß die Spirochäten die Erreger der Syphilis seien. Beide Schlüsse sind aber widerlegt. Buschke konnte dieselben Veränderungen mit syphilitischem Material hervorrufen, ohne in denselben eine Spirochaete nachweisen zu können, und M. Koch (Berlin. klin. Wochenschr. 1910. No. 30) war imstande, mit spirochätenhaltigem Lebermaterial, das einer drei Tage alten (!) Kinderleiche entstammte, dieselbe krankhafte Veränderung des Kaninchenhodens hervorzubringen. Letzterer Versuch beweist mit absoluter Deutlichkeit, daß es sich bei diesen Uhlenhuthschen Hodennekrosen jedenfalls nicht um reine Syphiliswirkung handelt. In einem Teil der Fälle dürfte Mischinfektion vorliegen, in anderen, z. B. dem Kochschen, handelt es sich sicher nicht um Syphilis, sondern um eine unbekannte „Injektionskrankheit“, denn der Syphiliserreger, nicht konserviert, stirbt, wie allgemein zugegeben wird, in 6—8 Stunden außerhalb des lebenden Körpers ab.

Daß die Spirochäten auch zu diagnostischen Untersuchungen im Ernstfalle nicht nur unbrauchbar sind, sondern sogar eine höchst verhängnisvolle Irreführung zur Folge haben können, beweist der Hamburger Fall (Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 16). In einem Zungengeschwür wurden Spirochäten, „die auch im gefärbten Präparat nicht von Spirochaete pallida zu unterscheiden waren“, gefunden. Die auf Grund dieser Feststellung vorgenommene Arsacetineinspritzung hatte vollständige Erblindung zur Folge. Später stellte sich heraus, daß es sich um Carcinom handelte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dies sind aus meinem großen Material nur einige ausgewählte Punkte, die ich hervorheben wollte; wer die Literatur beherrscht, kann unmöglich fernerhin die Hypothese von der Erregernatur der Pallida aufrechthalten.

Ich komme jetzt zu meinen seit 1907 fortgesetzten Untersuchungen über den Cytorrhyctes luis. Meine ersten Beobachtungen über diesen von mir als Erreger bezeichneten Mikroorganismus sind 1904 veröffentlicht. Es folgte in den nächsten 3 Jahren eine Reihe von Arbeiten, in denen ich unter Beigabe von Photogrammen und Zeichnungen die Mikroben beschrieb, wie ich sie nicht allein in Primäraffekten, Papeln und anderen Hautaffekten, sondern ganz besonders im Blut und in den inneren Organen in bestimmten Stadien der Erkrankung fand. Ich beschrieb sie als kleine und kleinste, kokkenähnliche Gebilde, die in bestimmten Verbänden zu zweien, vieren und mehreren, häufig in morulaartigem Zusammenhange vorkommen. Wegen ihrer großen Aehnlichkeit mit dem Cytorrhyctes variolae Guarnieri gab ich ihnen denselben Gattungsnamen und rechnete sie ebenso wie die Guarnierischen Körperchen zu einer zwischen Protozoen und Bakterien stehenden neuen Mikrobengruppe.

Meine Befunde fanden wenig Beachtung, vor allen Dingen fehlte es an ernsthaften Nachprüfungen, da einige Monate nach meiner ersten Veröffentlichung die Spirochäten Schaudinns, der sie bei der Nachprüfung meiner Angaben fand, plötzlich als Syphiliserreger mit großem Beifall aufgenommen wurden. Wenn man die mehr oder minder leichte Nachweisbarkeit beider Konkurrenten in Betracht zieht, ohne auf die tiefere Begründung ihrer Erregernatur einzugehen, mußte man offenbar den Spirochäten den Vorrang überlassen. Ich muß zugeben, daß die Cytorrhycten verhältnismäßig sehr schwer nachzuweisen waren und daß vielleicht auch die Methoden ihres Nachweises noch zu wünschen übrig ließen; besonders für die Blutuntersuchungen war die richtige Zeit ihres Vorkommens nur mangelhaft untersucht.

Diese Methoden zu vervollkommnen und besonders auch die schon früher angefangenen, aber über die ersten Versuche nicht hinweg gekommenen Züchtungen weiter auszuarbeiten, war seit 1907 mein Hauptbestreben. Ich habe dabei folgende Technik angewandt: Zur Untersuchung von Primäraffekten und Papeln bediente ich mich ausschließlich möglichst tief exzidierter Stücke. Von diesen wurde wiederum nur die untere Fläche abgetrennt und von dieser schließlich die mittelste Partie zu Ausstrichen benutzt. Ich erreichte dadurch, daß Verunreinigungen durch Bakterien der Oberfläche fast ganz ausgeschlossen wurden. Das Blut wurde der sterilisierten Haut des Ohrläppchens oder der Fingerspitze entnommen, zu Kulturanlagen wenn möglich durch Venaepunktion aus der Mediana gewonnen. Zur Färbung der Gewebsausstriche wurde jetzt neben Giemsa- einfaches Loeffler-Methylenblau gebraucht, letzteres zur Blutfärbung ausschließlich, da es sicherere und klarere Bilder ergab. Ueber die beste Kulturmethode soll weiter unten berichtet werden. Zunächst soll eine Uebersicht der Resultate folgen (s. folgende Tabelle).

Aus den vorliegenden Tabellen ergibt sich, daß im ganzen 78 Fälle untersucht wurden. Diese Fälle waren sämtlich reine Lueserkrankungen ohne Kombination mit Gonorrhoe oder Ulcus molle. Hierauf wurde ein besonderes Augenmerk gerichtet, um sekundäre Mikrobeneinwanderung in die Blutbahn auszuschließen. Fall 75 war eine durch die Krankheit sehr geschwächte Person. Hier fanden sich im Blute auch Bacillen (Sekundärinvasion). Nebenbei sei bemerkt, daß es mir bei Gonorrhoe

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

No.	Art des Falles	Haut-affekt	Blut aus Ohrläppchen oder Finger-spitze	Blut aus Vene	Kultur in Blut-bouillon	Kultur weiter auf Agar
1	G. (L. 1), Lues maligna seit 1 Jahr, sehr viel Hg, seit einigen Wochen Zittmann, viele progrediente ulceröse Syphilide	+	—	.	.	.
2	L. (L. 2), seit 8 Monaten Lues, noch nicht behandelt, große Papeln am After	+	—	.	.	.
3	Derselbe, nach 20maliger Hg-Inunktion	+	—	.	.	.
4	Sch. (L. 3), Primäraffekt, indolente Drüsen, Infektion vor 6 Wochen, nicht behandelt	+	—	.	.	.
5	Derselbe, nach Ausbruch des I. Exanthems	+	+	.	.	.
6	H. (L. 4), I. Exanthem seit 4 Tagen, nicht behandelt	+	+	.	.	.
7	G. (L. 5), Primäraffekt	+	.	.	.	.
8	X. (L. 6), geschlossenes Gummi an der Stirn	+	.	.	.	.
9	W. (L. 7), Infektion vor ca. 3 Monaten, Condylomata ani	+	.	.	.	.
10	Sp. (L. 8), unbehandelte Papeln am After	+	.	.	.	.
11	Lr. (L. 9), unbehandelte br. Kondylome am After	+	.	.	.	.
12	Sch. (L. 10), seit 1 Jahr Lues maligna	+	—	.	.	.
13	W. (L. 11), Primäraffekt seit 3 Wochen	+	—	.	.	.
14	Gr. (L. 13) Primäraffekt seit 14 Tagen, Exanthema papulosum, noch nicht behandelt	+	—	.	.	.
15	M. (L. 14), Condylomata lata, nicht behandelt	+	.	.	.	.
16	Schp. (L. 15), Condylomata lata	+	.	.	.	.
17	M (L. 16), seit 3/4 Jahren krank, früher behandelt, jetzt Rezidiv. Papeln am ganzen Körper	+	+	.	.	.
18	Lg. (L. 17), Condylomata ani, nicht behandelt	+	.	.	.	.
19	F. (L. 18), Lues ulcerosa maligna, Rezidiv seit 3 Wochen, nicht behandelt	+	.	.	.	.
20	St. (L. 19), Condylomata lata, nicht behandelt	+	.	.	.	.
21	Sa. (L. 20), große Papeln an den Nates, unbehandelt	+	.	.	.	.
22	T. (L. 21), 3malige Inunktion, Papeln am Scrotum	+	.	.	.	.
23	Wch. (L. 22), Sklerose, Drüsen	+	.	.	.	.
24	Schl. (L. 23), I. Exanth. papul.	+	.	.	.	.
25	Wl. (L. 24), I. Exanth. papul.	+	.	.	.	.
26	F. (L. 25), I. Exanth. papul.	+	.	.	.	.
27	X. (L. 26), unbehandelt, Primäraffekt und Condylomata	+	.	.	.	.
28	B. (L. 27), unbehandelt, seit 1 Woche Exanth. macul.	+	.	.	.	.
29	L. (S. 2), papul. Exanthem im Abheilen, seit einigen Tagen Hg-Inunktion	+	—	.	.	.

Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

No.	Art des Falles	Haut-affekt	Blut aus Ohrläppchen oder Fingerspitze	Blut aus Vene	Kultur in Blut-bouillon	Kultur weiter auf Agar
30	Z. (S. 3), Primäraffekt, frische Roseola	+	+	.	.	.
31	Kl. (S. 5), unbehandelt, Primäraffekt am Praeputium	+	.	.	.	.
32	Kl. (S. 8), Lues maligna, seit 4 Jahren Gummata	—	.	.	.	.
33	Po. (S. 14), Primäraffekt	+	.	.	.	.
34	Hz. (S. 15), unbehandelt, rezid. Papeln an Brust, Arm u. Mund	.	+	.	.	.
35	Kr. (S. 18), Gummi an der Nase	+	.	.	.	.
36	Ma. (S. 19), Primäraffekt	+	.	.	.	.
37	Gl. (S. 21), Primäraffekt, frisches Exanthem, unbehandelt	+	+	.	.	.
38	Br. (S. 22), unbehandelt, Primäraffekt, Infektion vor 7 Wochen	+	+	.	.	.
39	Wgr. (S. 25), Primäraffekt seit 6 Wochen	+	—	.	.	.
40	Derselbe (S. 25), 4 Wochen später Roseola	+	+	.	.	.
41	Gu. (S. 27), Papeln an den Schamlippen seit 8 Wochen	+	+	.	.	.
42	Dieselbe, nach 2-wöchentlicher Schmierkur	+	—	.	.	.
43	Grf. (S. 28), Infekt. vor 10 Wochen, seit einigen Tagen papulöses Exanthem	+	?	.	.	.
44	Gb. (S. 29), Primäraffekt und frisches Exanthem	+	+	.	.	.
45	Derselbe, noch nicht behandelt, 6 Tage später	+	—	.	.	.
46	Wr. (S. 30), 5 Wochen nach der Infektion Primäraffekt, Drüsen, kein Exanthem	+	—	.	.	.
47	Ig. (S. 33), Primäraffekt, Drüsen, ca. 6 Wochen nach Infektion	+	—	.	.	.
48	Bf. (S. 34), ca. 7 Wochen nach Infekt. Primäraffekt u. Drüsen	+	+	.	.	.
49	Br. (S. 35), Primäraffekt an der Oberlippe genau 6 Wochen nach Infektion	+	—	.	.	.
50	Dieselbe, 3 Wochen später noch kein Exanthem	+	+	.	.	.
51	G. (S. 37), Infektion vor 4 Mon., Kondylome an den Schamlippen, heftige Kopfschmerzen, Schmierkur vor 4 Tagen begonnen	+	+	.	.	.
52	K. (S. 38), alte Infektion, Psoriasis palm. u. Papeln am Oberschenkel	+	—	.	.	.
53	Hf. (S. 39), frischer Primäraffekt seit 3 Wochen, Drüsen	+	.	.	.	.
54	Mr. (S. 40), Infekt. vor einigen Jahren, seit 1 Jahre Halsdrüsenschwellung	.	—	.	.	.
55	So. (E. 1), Primäraffekt seit 10 Tagen	+	.	.	.	.
56	Wl. (W. 1), Primäraffekt und Exanthem seit 1 Tage	+	+	.	.	.
57	N. (W. 2), Primäraffekt und Exanthem seit 3 Tagen	+	+	.	+	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

No.	Art des Falles	Haut-affekt	Blut aus Ohrläppchen oder Finger-spitze	Blut aus Vene	Kultur in Blut-bouillon	Kultur weiter auf Agar
58	Derselbe, Rezidiv nach 6 Mon.	.	.	+	+	+
59	H. (W. 3), Primäraffekt, Infektion vor 9 Wochen	+	.	+	+	+
60	B. (W. 4), Primäraffekt u. frisches Exanthem	+	.	+	+	—
61	Se. (W. 5), Primäraffekt, indolente Drüsen, Infekt. vor 9 Wochen	+	.	+	+	—
62	Ja. (W. 6), Primäraffekt, indolente Drüsen, Infekt. vor 8 Wochen	+	.	+	+	—
63	S. (W. 7), Primäraffekt, Exanthem seit 2 Wochen	+	.	—	+	—
64	Wi. (Sch. 1), Infektion vor 3 Jahren. 3 Tage nach einer vollendeten Schmierkur noch 1 Papel sichtbar	+	—	.	.	.
65	Li. (Sch. 2), Infektion vor 7 Wochen, Primäraffekt, indolente Drüsen	+	+	.	—	—
66	Fr. (Sch. 3), Primäreffekt, Infektion vor 6 Wochen	+	—	.	.	.
67	Ma. (W. 8), Infektion vor 5 Mon., Rezidiv-Roseola	.	+	.	—	—
68	Kn. (E. 2), breite Condyl., noch nicht behandelt	+	+	.	—	—
69	So. (E. 3), Infektion vor 3 Wochen, frisches Exanthem	.	+	.	+	—
70	Bö. (Sch. 4), frisches Exanthem, unbehandelt	+	+	.	+	—
71	Kn. (Sch. 5), Infektion vor 5 Jahren, Rezidiv-Papeln	.	+	.	.	.
72	Sch. (Sch. 6), 6 Monate nach Infektion, Rezidiv-Roseola	.	+	.	.	.
73	G. (Sch. 7), Primäraffekt, Drüsen, Infektion vor 7 Wochen	.	+	.	.	.
74	Pl. (W. 9), Primräaffekt, seit 4 Tagen Roseola	+	+	.	+	+
75	Z. (W. 10), Infekt. vor 12 Wochen, seit einigen Tagen papulöses Exanthem		+	+	.	.
			[neben Cytorrhyctes auch Bacillen]			
76	Kö. (W. 11), Infekt. vor 10 Wochen, Primäraffekt, Drüsen	.	.	+	.	.
77	We. (W. 12), Infektion vor 9 Wochen. Seit 1 Tage Roseola	.	.	+	+	+
78	Wi. (W. 13), seit 3 Tagen I. Roseola	.	.	+	+	—

bisher nicht gelang, im Blute mikroskopisch Bakterien nachzuweisen, obwohl die Möglichkeit bei schwereren Fällen nicht bestritten werden kann.

Von diesen 78 Fällen standen 23 im Primärstadium. In diesem Stadium war die mikroskopische Untersuchung der Hautaffekte auf Cytorrhyctes jedesmal positiv; die mikroskopische Untersuchung des Blutes geschah 16mal und war 9mal positiv, 7mal negativ.

Im Stadium des ersten Exanthems standen 24 Fälle; das Blut wurde 19mal untersucht, davon 16mal +, 3mal —.

Im Stadium des papulösen Rezidivs standen 25 Fälle; das Blut wurde 16mal untersucht, davon 9mal +, 7mal —. Die Untersuchung der Papeln jedesmal +.

Im malignen und tertiären standen 6 Fälle. Das Blut wurde 2mal untersucht, beide —. Die Untersuchung der Hautaffekte jedesmal positiv.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Anlage von Kulturen wurde im ganzen 17mal versucht.

7mal wurde das Blut dazu aus Hautwunden entnommen (entweder aus dem Ohrläppchen oder der Fingerspitze); 3mal blieb die Anlage der Kultur negativ, 4mal war sie positiv, aber nur in der Blutbouillonmischung (nicht weiter auf Agar). Die 4 Fälle stammten sämtlich von Roseolafällen.

10mal wurde Blut durch Venaepunktion gewonnen und zu Kulturanlagen verwendet; sämtliche 10 Fälle waren positiv, und zwar 3 aus dem Primärstadium nur in Blutbouillon, 1 aus dem Primärstadium auch auf Agar; 6 Venenblutkulturanlagen stammten aus dem Roseolastadium, davon 5 + nur in Blutbouillon, 1 + auch auf Agar; 1 Venenblutkulturanlage stammte aus einem Falle von papulösem Rezidiv und war positiv in Blutbouillon und Agar.

Im ganzen waren also von 17 Blutkulturanlagen (Haut und Venenblut) positiv 12, aber auf Agar nur 4.

Aus dem Primärstadium — die Infektion lag bei sämtlichen Fällen zwischen 6—9 Wochen nach der Infektion — stammten 4 Fälle, von denen 3 positiv waren, auf Blutbouillon und 1 positiv auch auf Agar; 1 Fall war ganz negativ.

Aus dem ersten Roseolastadium stammten 10 Fälle — die Untersuchung fand 1—8 Tage nach dem Ausbruch des Exanthems statt — von denen 8 positiv auf Blutbouillon, 2 auch auf Agar waren.

Aus dem rezidivierenden papulösen Stadium stammten 3 Fälle von Blutkulturanlagen; von diesen war positiv nur 1, und zwar auch auf Agar. 2 Fälle blieben negativ.

Nach dieser Uebersicht, aus der man die Schwierigkeit ersieht, Kulturen aus flüssigem auf festen Nährboden zu übertragen, gehe ich zur Methodik über.

Zunächst die Färbung. In früheren Arbeiten hatte ich vielfach hin und her geschwankt, welche Färbungsart sich zur Darstellung kleinster Gebilde im Ausstrich von Hautaffekten und Blut am besten eignete. Ich hatte in der ersten Zeit Giemsa-Färbung bevorzugt (übrigens viel eher als Schaudinn, dem jetzt überall die Einführung dieser Methode in die Syphilisforschung als ein besonderes Verdienst angerechnet wird, während er tatsächlich dieselbe erst bei Nachprüfung meiner Resultate anwandte). Später hatte ich, weil die Giemsa-Färbung sehr häufig Niederschläge macht und Fäden zieht, die zu Täuschungen leicht veranlassen können, Hämatoxylin-Azur empfohlen. Auch diese Doppelfärbung gibt nicht selten, besonders in Blutpräparaten, zu Täuschungen Veranlassung. Nach langem Herumprobieren und Suchen nach einer möglichst einfachen und klaren Färbemethode bin ich schließlich zu der allbekannten Färbung mit einfachem Loeffler-Methylenblau zurückgekehrt. Ganz besonders für Blutfärbungen eignet sich diese Methode und gibt bei ganz kurzer, etwa 1—2 Minuten dauernder Einwirkung auf das Präparat die saubersten und klarsten Bilder, die keine Täuschungen mehr zulassen. Giemsa-Färbung benutze ich gelegentlich zur Kontrolle, und wenn es z. B. bei Ausstrichen von Kulturen darauf ankommt, durch differente Färbung Details herauszubringen.

Die großen Schwierigkeiten, die mir die Demonstration der Präparate nach meinen ersten Veröffentlichungen bereitete, lagen besonders in der Unvollkommenheit der Färbungsmethode. Jetzt wird eine Nachprüfung mit viel geringeren Schwierigkeiten zu kämpfen haben. In diesen Schwierigkeiten der Technik lag zugleich die Begründung, weshalb es mir so schwer wurde, das rechte Stadium zur Blutuntersuchung festzustellen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es hat sich nunmehr ergeben, daß die von mir seit 6 Jahren als die Erreger der Syphilis bezeichneten Körperchen, die ich in vielen Abbildungen in meinen Veröffentlichungen zeigte und auch auf Kongressen demonstrierte, im Blute syphilitisch Erkrankter etwa 6—7 Wochen nach der Infektion auftreten, während der Roseola am häufigsten werden und mit deren Schwinden das Blut verlassen. Später sind sie viel seltener zu finden; bei Rezidiven nur ausnahmsweise, bei langdauernder maligner und bei tertiärer Syphilis waren sie bisher im Blute nicht nachweisbar. Andererseits kann man mit der einfachen Loeffler-Farbe in den tiefsten Schichten von Primäraffekten und Papeln, wo von der oberflächlich wuchernden Bakterienflora nichts oder sehr wenig zu finden ist, die Cytorrhyctes-Formen in jedem Falle, und zwar meistens ganz ohne Beimischung anderer Bakterien, nachweisen. Dasselbe trifft auch für die malignen Geschwüre zu, worauf ich ganz besonders hinweise, da an diesen Stellen andere als Syphiliserreger bezeichnete Bakterien, z. B. Spirochäten, nie gefunden werden (Buschke).

Ich komme nun zu den Kulturen. Ich ging von dem Grundsatze aus, daß, wenn Kulturen überhaupt Aussicht haben sollten, in ätiologische Beziehung zur Syphilis gebracht zu werden, nur solche Stellen als Ausgangsorte in Betracht kommen durften, die Verunreinigungen und sekundäre Einwanderungen von Symbionten ausschließen konnten. Hautaffekte, auch wenn sie noch so tief herausgeschnitten wurden, ebenso wie ihnen benachbarte Lymphdrüsen, ließ ich außer Beachtung; dagegen erschien mir das Blut, und zwar wenn möglich das frisch strömende Blut einer aseptisch geöffneten Vene das richtige Substrat zu sein, und diese Quelle habe ich auch, so oft es mir möglich war, zur Anlage von Kulturen benutzt. Daß nebenbei ein Hauptaugenmerk noch darauf gerichtet war, nur ganz reine, unkomplizierte Fälle von Lues zu bekommen, sowie das richtige Stadium der Erkrankung, in dem man das Zirkulieren des infektiösen Agens erwarten mußte, habe ich schon oben erwähnt.

Es sei daran erinnert, daß schon früher in meinem Laboratorium von meinem damaligen Assistenten Dr. Janke eine große Reihe von Kulturanlagen aus Blut unternommen war. Diese Kulturen wurden besonders mit dem Herzblut frisch getöteter syphilitischer Affen auf sterilem Placentarblut von Menschen angelegt und ergaben das Wachstum von Cytorrhyctes-Formen, aber nur in sehr spärlicher Menge, immerhin aber so zahlreich, daß wir imstande waren, die Präparate auf der Ausstellung des internationalen hygienischen Kongresses in Berlin 1907 zu zeigen. Auf festen Nährböden ließen sich damals diese Kulturen nicht weiter bringen, so daß also dem Einwande, es handele sich gar nicht um Mikroben, sondern um Blutzerfallsprodukte, die unter bestimmten Umständen eigentümliche Formen angenommen hätten, ein strikter Gegenbeweis nicht entgegengesetzt werden konnte.

Immerhin war bei diesen Untersuchungen eine sehr wertvolle Tatsache gewonnen, nämlich die Beobachtung, daß die Körperchen sich nicht zeigten, wenn die Kulturen in den Blutschrank gestellt waren, während sie bei Zimmertemperatur erschienen. Ich glaubte, aus dieser Tatsache damals bestätigende Schlußfolgerungen ziehen zu dürfen, daß es sich um Protozoen handele, da bekanntlich Trypanosomenkulturen auch die Bruttemperatur scheuen.

Bei meinen jetzt wieder aufgenommenen Untersuchungen benutzte ich als Nährsubstrat nicht Placentablut, das schwer zu erlangen ist und dessen Keimfreiheit schwieriger garantiert werden kann, sondern gebrauchte gewöhnliche Nährbouillon, die ich mit der gleichen Menge des syphilitischen Blutes versetzte. Die Kulturen wurden bei Zimmer-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

temperatur (20—25° C) aufgehoben im Dunklen, und es ergab sich nach längerem Hin- und Herprobieren, daß folgende Methode am richtigsten war: 7 Tage blieben die Röhrchen stehen, dann wurde eine größere Menge der geschüttelten Mischung wiederum in eine zweite Reihe von Bouillonröhren gebracht im Verhältnis von 1 Teil Mischung zu 3 Teilen Bouillon. Nach wiederum 7 Tagen wurden einige Oesen der geschüttelten Kultur, die gewöhnlich nur sehr geringe Anreicherung zeigten, auf Agarröhrchen ausgestrichen. Wenn der Versuch positiv ausfiel, so konnte man auf den bei Zimmertemperatur gehaltenen Agarröhrchen nach einigen Tagen einen mehr oder minder deutlichen Anflug von Kultur sehen und Proben auf dem Objektträger färben.

Das weitere Kultivieren auf frischen Röhrchen hat in vielen Fällen Schwierigkeiten bereitet; zwar wächst die Kultur auf Agar auch im Brutschrank bei 37° C, aber nach einigen Wochen habe ich es häufiger sehen müssen, daß trotz wöchentlichen Umstechens die Kulturen immer spärlicher wuchsen und zum Teil ganz eingingen. Ueber die Bedingungen des Wachstums bin ich noch nicht ganz im klaren. Vielleicht ist auch der Nährboden noch nicht in der günstigsten Form vorhanden. Das Wachstum geht übrigens auch auf Gelatine vor sich, und zwar ohne Verflüssigung. Bei alten Kulturen bemerkt man geringe Peptonisierung.

Das Aussehen der Kulturen richtet sich nach der Wachstumsenergie; sehr stark wachsende Ausstriche auf Agar bilden einen feuchtglänzenden Rasen von grauer, eine Spur ins Gelbliche scheinender Farbe; schwächer wachsende Generationen überziehen die Agarfläche wie ein durchsichtiger Schleier. Die Bouillon bleibt immer klar. Sämtliche Kulturen sind geruchlos. Ich will noch hinzufügen, daß bei den gelungenen Kulturen aus dem Blut immer derselbe Organismus gezüchtet wurde. Auch diese Uebereinstimmung der gewachsenen Mikroben spricht für eine spezifische Bedeutung derselben.

Die mikroskopische Untersuchung der gelungenen Kulturen ergab für mich eine große Ueberraschung. Wie aus meinen früheren Veröffentlichungen hervorgeht, hatte ich die von mir gefundenen Gebilde als eine Mittelgruppe zwischen Protozoen und Bakterien bezeichnet, wobei ich mehr der Protozoenverwandtschaft zuneigte. Wenn man sich überlegt, wie diese Auffassung, daß es sich um Protozoen handelt, zustande gekommen war, erinnert man sich sofort, daß die Ansicht, die Syphilis und einige verwandte Krankheiten seien Protozoeninfektionen, im Anfang des Jahrhunderts ganz allgemein war; unter anderen hatte auch R. Koch diese Vermutung ausgesprochen. Das allgemein auf die krankheitserregenden Protozoen gerichtete Interesse, das ganz besonders nach der epochemachenden Entdeckung des Malariagenerationswechsels durch Ross erwachte und durch das Auffinden der pathogenen Trypanosomen noch mehr gesteigert war, hatte auch mich in der Meinung bestärkt, daß daß die von mir gefundenen Körperchen, die zwar von mir immer als kokkenähnlich beschrieben wurden, auch zu den Protozoen zu rechnen seien. Dazu kam der grundsätzliche Irrtum, dem man früher ziemlich allgemein huldigte, daß man Substrate, aus denen man mittels der gewöhnlichen Kulturmethoden Mikroben nicht züchten konnte, für bakterienfrei erklärte.

Diese, wie man sieht, weniger auf Beweise, denn auf Suggestion beruhende Ansicht von der Protozoennatur der Syphiliserreger ist nunmehr mit einem Schlage zurückgedrängt, denn die Kulturen zeigten gleichmäßig ein und dieselbe Kokkenart. Die Färbung derselben gelingt mit allen gebräuchlichen Farbstoffen, für feinere Details ist neben Loeffler-Blau besonders die Giemsa-Färbung zu benutzen. Nach Gram ent-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

färben sie sich. Die Formbeschreibung ergibt sich am besten bei Betrachtung der farbigen Abbildungen, aus denen zugleich hervorgeht, daß die Formen absolut identisch sind, ob man sie nun gefunden hat in Primäraffekten, Papeln, malignen Geschwüren, im Blut von Hautwunden oder in strömendem Venenblut oder schließlich in Kulturen. Hierin liegt ein besonderer Beweis für die Wahrscheinlichkeit ihrer Erregernatur.

Die morphologische Differenzierungsbreite der Formen bewegt sich innerhalb der für pathogene Kokken schon beschriebenen morphologischen Verschiedenheiten, wie sie z. B. von Eyre (Kolle und Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg., Ergänzungsbd. 1, 1907) für den Micrococcus melitensis abgebildet werden, und richtet sich nach Alter, Nährboden etc. In den ersten Stunden des Wachstums sieht man ganz besonders kleine Formen, die einzeln kaum mit den stärksten Vergrößerungen zur Anschauung gelangen. Die Abbildungen der Mikroben sind mit Zeiß Apochrom. 2 mm 1,4 Apert. und Okul. 18 mit starkem Grätzinlicht hergestellt. Diese kleinsten Formen sind weder kreisrund noch überhaupt rund, sondern mehr spitzig und eckig, ja in einzelnen Fällen scheint ein geißelförmiger Protoplasmafortsatz zu existieren.

2-tägige Kultur auf Agar. Vergr. 2250. Bei starker Auflösung zeigt sich, daß die einzelnen Gebilde aus Haufen allerkleinster punktförmiger Gebilde bestehen, was auf der farbigen Tafel zum Ausdruck kommt.

Die kleinsten Formen nehmen häufig bei Färbung mit Löffler-Blau eine Nüance von rötlichblau an, ebenso differenzieren sie sich bei Giemsa-Färbung mehr ins rötliche. Häufig sind solche kleinen Formen zu unauflösbaren Konglomeraten vereinigt und zeigen dann die aus den Ausstrichen besonders von Pockencornea bekannten Konglomerate mit Schleimhüllen, wobei die Hülle mehr rötlichen Ton annimmt. In älteren Kulturen sieht man neben tiefblau gefärbten größeren bei schwächerer Vergrößerung homogene, bei sehr starker Vergrößerung auch in ihren Teilen erkennbare Kugeln rötlich gefärbte, ringförmige, leere, plasmafreie Hüllen, Degenerationsform (Fig. 2 u. 9). Diese Formen findet man übereinstimmend in Papelausstrichen sowie in Kulturausstrichen, wie die Abbildungen zeigen. (Sie haben mich früher manchmal an Piroplasmen erinnert, was ich auch schriftlich zum Ausdruck brachte.)

Das regelmäßige Vorkommen dieser Kokken im Blut bei reiner akquirierter Syphilis während solcher Stadien der Krankheit, in denen ein Zirkulieren des Erregers erwartet werden mußte, würde schon allein genügen, denselben eine ganz besondere, sie über alle konkurrierenden „Syphiliserreger“ hervorhebende Stellung zu geben, denn bekanntlich ließen sich nach den übereinstimmenden Aussagen sämtlicher neueren Forschungsberichte im Blute frischer akquirierter reiner Lues keine Mikroben mikroskopisch nachweisen, noch war eine Züchtung möglich. Daß ich auf Untersuchungen hereditär syphilitischer Kinder verzichtete, habe ich schon früher ausführlich begründet. Bei diesen Kindern findet man fast immer septische Infektionen mit allen möglichen Darm- und Mundbakterien.

Wenn es nun möglich wäre, mit diesen Reinkulturen Tiere positiv zu impfen, was ja wegen der noch unbekannten Virulenz und Wachstumsschwankungen vorläufig noch kein unbedingtes Postulat zu sein brauchte, so würde mit einem Schlage jeder Einwand erledigt sein. Meine Impfversuche sind leider aus rein äußeren Gründen in der Zahl sehr be-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schränkt geblieben, aber immerhin haben sie bewiesen, daß diese Kokken für Kaninchen sowie Affen virulent sind, daß sie im Blute noch nach Monaten gesehen und aus demselben gezüchtet werden können, und daß sie an der Cornea Trübungen hervorrufen sowie bei den Affen Primäraffekte und schuppende Infiltrate hervorbringen können. Dieser Teil meiner Untersuchungen konnte nicht zu Ende geführt werden, da mir zurzeit größere Mittel dazu nicht zur Verfügung standen.

Zunächst wurden 7 Kaninchen geimpft. Es sei bemerkt, daß niemals weder an den Impfstellen noch auch sonst im Körper der Tiere Eiter entdeckt wurde. Um Eitererreger handelt es sich also nicht.

	Art der Impfung	Erscheinungen	Tod	Herzblut-ausstrich	Herzblut-kultur
1	intraokular	vom 10.—28. Tage Keratitis	getötet nach 2 Monaten	+	+
2	intraperitoneal	—	getötet nach 14 Tagen	+	—
3	Hodenhaut	kleines, nach 3 Wochen heilendes Geschwür	getötet nach 45 Tagen	+	+
4	intraokular	schwache Keratitis	getötet nach 24 Tagen	+	—
5	intraperitoneal und Hodenhaut	nach 14 Tagen Geschwür am Scrotum	gestorben nach 21 Tagen	+	—
6	intraperitoneal	—	nach 8 Tagen getötet	+	—
7	intraperitoneal	—	nach 8 Tagen getötet	+	—

Auch aus dieser Liste geht die Schwierigkeit hervor, die in dem Blut nachweisbaren Kokken zu züchten. Bemerkenswert schien mir in einigen Fällen, daß die Kokken in größerer Menge zusammenhängend nachweisbar waren im Endothel der rechten Herzkammer, als ob sie daselbst direkt anhafteten.

Meine Uebertragungsversuche auf Affen beschränken sich nur auf 3 Tiere, 2 Makaken und 1 Pavian. Die Kulturen, die mir dabei zur Verfügung standen, waren damals schon mehrere Monate alt; dennoch sind die Versuche zum Teil als positiv zu bezeichnen. Während ein Tier vollständig refraktär blieb, zeigte ein Affe 3 Wochen nach Impfung an Brauen und Augenlidern eine rötliche schorfende Stelle an dem rechten äußeren Augenwinkel, dabei Oedem der Lider und Conjunctivitis. Die Stelle wurde in den nächsten 8 Tagen zu einer erhabenen, linsengroßen Papel, die darauf unter Schorfbildung abheilte.

Das dritte Tier, ein Mantelpavian, wurde an beiden Brauen geimpft. 10 Tage zeigte sich keinerlei Reaktion, nachdem die Verletzungen schon in 3 Tagen abgeheilt waren. 12 Tage nach der Impfung schwollen beide Brauen, besonders die rechte. Nach 18 Tagen nach der Impfung war die linke Braue abgeschwollen, während die rechte mehrere papulöse Hautinfiltrate zeigte, die stark schuppten. Eine Stelle bildete ein kleines Geschwür. Nach 30 Tagen war alles reaktionslos verheilt.

Die Affenimpfungen sollen, sowie ich dazu wieder Gelegenheit finde, in größerem Maßstabe wiederholt werden, um die Bedingungen der richtigen Virulenzhöhe und andere biologische Verhältnisse der Kulturen auszuproben.

Es geht also aus dieser Arbeit hervor, daß der Cytorrhyctes luis weder den Protozoen noch einer Zwischenstufe zwischen Protozoen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und Bakterien angehört, wie ich früher angenommen hatte, sondern zu den Kokkaceen zu rechnen ist. Der Name Cytorrhyctes, dem unbedingt die historische Priorität zukommt, und der auch in seiner Bedeutung nichts Falsches antezipiert, kann als Gruppenbezeichnung für eine Gruppe von Kokken beibehalten werden, und würde also, um zunächst bei den mich am meisten interessierenden verwandten Krankheiten stehen zu bleiben, auch für die Erreger der Pocken resp. Vaccine und der Maul- und Klauenseuche gewisse Schlußfolgerungen nach sich ziehen.

Wie ich in früheren Arbeiten ausführlich zeigte, findet man bei der Vaccine ganz ähnliche Körper sowohl in den Epithelzellen mehr zusammengeballt, als auch im Blute der infizierten Tiere mehr vereinzelt, die ebenfalls bis jetzt für Protozoen galten. Nunmehr würden diese Gebilde nach denselben Methoden aus dem Blute zu züchten sein, wobei zunächst das richtige Stadium erforscht werden müßte (siehe Abbildungen 10, 11, 12).

Für Maul- und Klauenseuche, bei der ich gleichfalls im Blut während des Fiebers zirkulierende Mikroben beschrieb, würden ebenfalls diese Gebilde, die gleichfalls zur Gruppe des Cytorrhyctes gehören, nach derselben Methode zu züchten sein.

Die Aehnlichkeit der einzelnen Mitglieder der Gruppe unter sich erhellt aus einer Vergleichung der auf der beiliegenden Tafel gegebenen Abbildungen.

Fernerhin werden auch Geflügelpocken, Tollwut u. a. nach meiner Methode zu behandeln sein.

Schlußsätze.

1) Meine frühere Hypothese, daß die im Blute Syphilitischer gefundenen kokkenähnlichen, Cytorrhyctes genannten, Gebilde identisch sind mit den zum Teil mehr in Schleimhüllen zusammengeballten Formen der Ausstriche von Hautaffekten, wird bestätigt durch das Auffinden derselben Formen in den Reinkulturen, die aus Blut gewonnen wurden.

2) Durch die Kultur wird erwiesen, daß diese Gebilde, die von mir unter dem Namen Cytorrhyctes zusammengefaßt wurden und denen eine systematische Stellung zwischen Protozoen und Bakterien angewiesen war, tatsächlich eine Gruppe der Coccaceen sind, die sich auszeichnet durch das Vorkommen von außergewöhnlich kleinen Entwickelungsformen.

3) Durch den regelmäßigen Nachweis dieser Gebilde im Blut geeigneter Entwickelungsstadien der Krankheit, sowie durch die Verimpfbarkeit der Kulturen wird deren spezifische Bedeutung erwiesen.

4) Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß die ähnlichen Gebilde im Blut und in der Haut bei Pocken resp. Vaccine und Maul- und Klauenseuche und verwandten Krankheiten, die ebenfalls zu den Cytorrhycten gehören, gleichfalls Kokken sind, deren Kultur noch aussteht.

Nachtrag.

Das vorliegende Manuskript wurde am 10. Okt. d. J. zum Druck eingereicht. Seitdem habe ich nicht nur Impfversuche mit Syphiliskulturen fortgesetzt, sondern auch gleichgerichtete Untersuchungen auf die Aetiologie der Vaccine und Maul- und Klauenseuche ausgedehnt.

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Es gelang mir, bei 5 an der Cornea mit frischen, aus syphilitischem Blut gewonnenen Kulturen (VI.—X. Generation) geimpften Kaninchen jedesmal eine charakteristische Keratitis zu erzeugen. Bei 2 Kaninchen, die ich am Leben erhalten habe, beobachtete ich tiefliegende Infiltrate der Cornea jetzt noch im 3. Monat nach der Impfung. Die mikroskopische Untersuchung von Corneaschnitten ergab das Vorhandensein deutlicher Cytorrhyctes-Formen im infiltrierten Corneagewebe. Von 2 an der Skrotalhaut mit Skarifikationen oder Taschenbildung geimpften ausgewachsenen Kaninchenböcken ist einer aus unbekannter Ursache nach einigen Tagen verendet, ein zweiter zeigte 10 Tage nach der Impfung an den Inokulationsstellen harte Infiltrate mit Krustenbildung. Ueber den weiteren Verlauf sowie weitere Impffälle soll später berichtet werden. Besonderes Augenmerk wird darauf zu richten sein, in welchem Stadium die Kulturen am virulentesten sind, denn es wurde bis jetzt beobachtet, daß bei älteren Kulturen nicht selten sowohl eine plötzliche Abnahme der Wachstumsenergie als auch der Virulenz vorkam.

In einer Arbeit von 1904 (Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch. Anhang) hatte ich den Nachweis unternommen, daß bei Vaccine und Maul- und Klauenseuche im Blute und in den inneren Organen dieselben Organismen zu finden seien wie in der erkrankten Haut. Da ich diese Mikroben den Protozoen nahestehend hielt, wurden Kulturversuche nicht sehr intensiv betrieben. Nach meinen neuen Erfahrungen über die Züchtbarkeit des Cytorrhyctes luis lag es nahe, auch bei Vaccine und Maul- und Klauenseuche dasselbe heuristische Prinzip anzuwenden. Durch die liebenswürdige Unterstützung, die mir einerseits vom Direktor der Kgl. Impfanstalt, Herrn Geh. Med.-Rat Dr. Schulz, andererseits von Herrn Geh. Vet.-Rat Nevermann vom Landwirtschaftlichen Ministerium, sowie den Herren Kreistierärzten Prieur, Tjark und Götze zuteil wurde, gelangte ich schnell in den Besitz des gewünschten Materials. Ich hatte auch sehr bald die Freude, meine Voraussetzungen bestätigt zu sehen. Bei Anwendung derselben Methoden gelang es mir, aus Blut und Milz eines Impfkalbes die Reinkultur einer Kokkenart zu züchten, die den von mir früher gegebenen Abbildungen entsprach und zugleich den Syphiliscytorrhycten sehr ähnlich war. Impfungen mit der X. Generation erzeugten auf der Kaninchencornea typische Guarnieri-Körper in den bekannten Formen. Es sei bemerkt, daß in früheren Jahren bei Vaccine gezüchtete Bakterienkulturen niemals imstande waren, die Guarnierischen Körperchen der Kaninchencornea hervorzubringen und somit der Prüfung auf ihre Spezifizität zu genügen.

Was die Maul- und Klauenseuche anbetrifft, so standen mir Organe von 4 frisch erkrankten, soeben getöteten Tieren vom hiesigen Schlacht- und Magerviehhof zur Verfügung, von 2 Schweinen und 2 Rindern. Es gelang mir, auch bei dieser Krankheit mittels meiner neuen Methode aus der Milz die Reinkultur des Cytorrhyctes, der übrigens in den Ausstrichen dieses Organes mit großer Deutlichkeit mikroskopisch sich nachweisen ließ, zu erhalten.

Mit dem Virus dieser Seuche habe ich zunächst Impfungen an Kaninchen vorgenommen, über deren Empfänglichkeit für Maul- und Klauenseuche ich 1904 und 1905 berichtete, und zwar dieses Mal an der Cornea. Es gelang bisher sowohl mit Milzgewebe als auch mit Reinkultur an dieser Stelle eine Keratitis zu erzielen. Die Mikroben nehmen hier ebenso wie in der Milz des von der Seuche befallenen Viehes zum Teil Formen an, die den mittelgroßen Guarnierischen Körperchen bei Vaccine ähnlich sind.

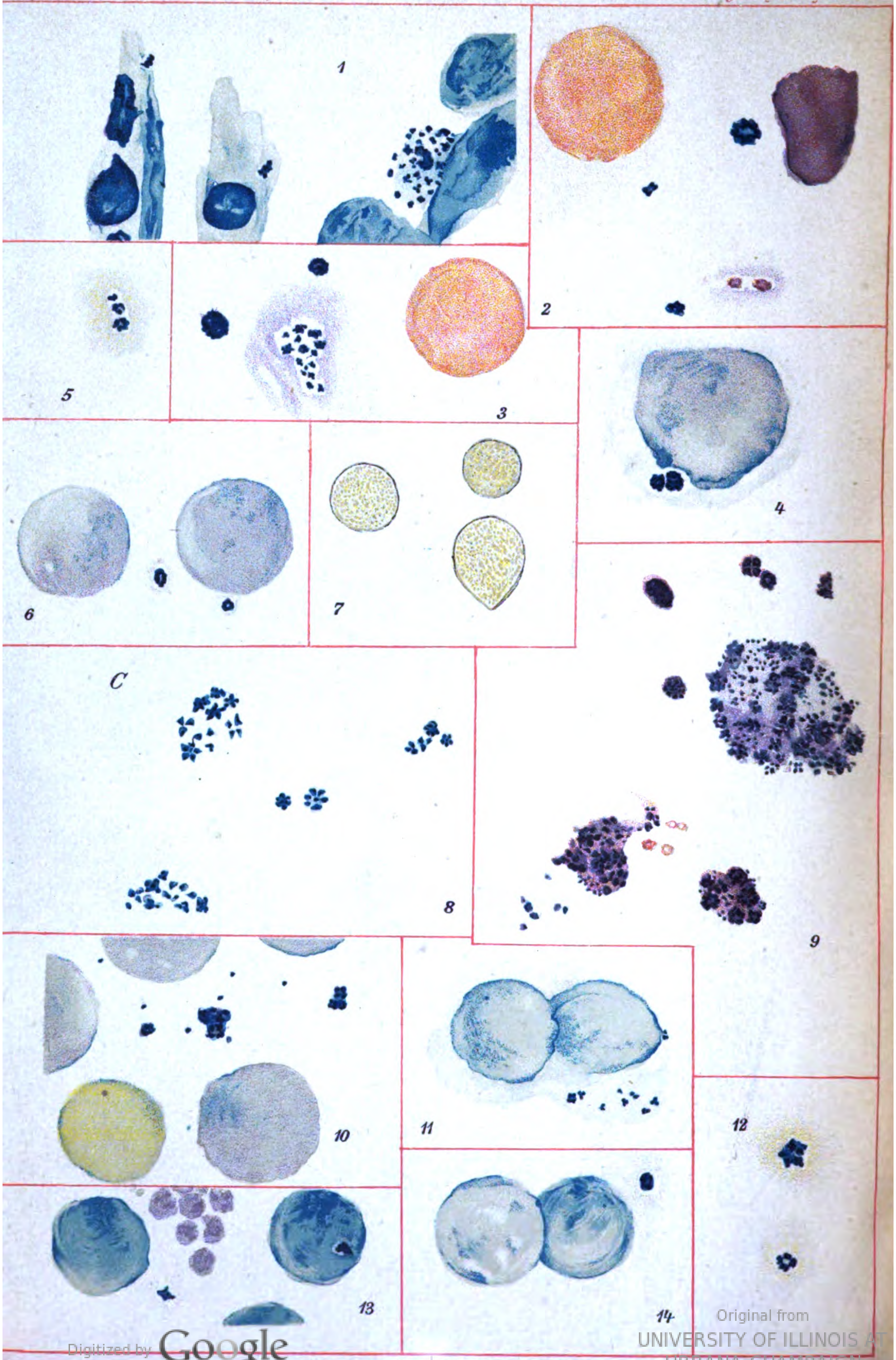
Weitere ausführliche Mitteilungen über diese Untersuchungen sollen mit Abbildungen in nächster Zeit erscheinen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN



Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Erklärung der Abbildungen.

Sämtliche Abbildungen mit Ausnahme von No. 7 sind mit dem Zeichenapparat entworfen bei Grätzinlicht mit Benutzung von Zeiß Apoch. 2 mm, Apert. 1,4 und Okular 18; die Vergrößerung = 2250.

Diese Vergrößerung ist notwendig, um die kleinsten Formen und die Details der größeren zu erkennen.

Fig. 1. Schnitt der tiefsten Partie eines Primäraffektes, 2 einzelne und ein größerer Haufen Cytorrhyctes-Kokken in verschiedenen Gruppierungen im Zellplasma liegend. Färbung Hämatoxylin-Methylenblau.

Fig. 2 und 3. Ausstriche der tiefsten Partieen von Papeln. Neben einzelliegenden kleinsten Formen sehr große Cytorrhyctes-Formen, die erinnern an die bekannten Cytorrhyctes aus der mit Vaccine geimpften Kaninchencornea (Fig. 10). Einzelne Haufen haben die rötliche Farbe angenommen, die charakteristisch ist für ganz junge kleinste und alte Involutionsformen. Giemsa-Färbung.

Fig. 4. Papelausstrich; die große Cytorrhyctes-Form hat sich dicht an den Kern einer epitheloiden Zelle angelagert. Loeffler-Färbung.

Fig. 5. Ausstrich eines malignen Geschwürs, typische Formen. Loeffler-Färbung.

Fig. 6. Blutausstrich einer frisch akquirierten Lues. Loeffler-Färbung.

Fig. 7. Klatschpräparat einer 1-tägigen Gelatinekultur ungefärbt, zeigt scharf umrandete kleinste Kolonieen. Vergr. 200.

Fig. 8. Ausstrich einer sehr jungen Reinkultur auf Agar, die Formen haben zum Teil eckige Gestalt mit anscheinend spitzen Fortsätzen. Loeffler-Färbung.

Fig. 9. Ausstrich einer 4 Tage alten Agarkultur. Bei Giemsa-Färbung erscheinen die kleinsten Formen wie Punkte, die eine rötliche Nüance angenommen haben. Größere Verbände imponieren wie einheitliche Körper mit rötlicher Hülle. Abestorbene Formen rötliche Ringe.

Fig. 10—14. Zum Vergleich einige Abbildungen von Cytorrhyctes-Kokken von Vaccine und Maul- und Klauenseuche.

Fig. 10. Ausstrich von Corneaepithel eines Kaninchens, das 2 Tage vorher mit Vaccinelymphe geimpft war. Man sieht die bekannten Cytorrhyctes Guanieri in größeren Verbänden und einzelnen kleinsten Formen. Es wurden solche Formen ausgewählt, bei denen die Hüllsubstanz nicht mehr geschlossen war.

Fig. 11. Cytorrhyctes im Plasma von Hodenzellen eines mit Vaccine intraperitoneal geimpften Kaninchens.

Fig. 12. Dieselben aus der Milz desselben Tieres.

Fig. 13 und 14. Blutausstriche von frisch an Maul- und Klauenseuche erkrankten Rindern mit hohem Fieber. In Fig. 13 neben den Cytorrhyctes einige Blutplättchen.

Nachdruck verboten.

Experimentelle Untersuchungen über die Uebertragung der Protozoen-Blutparasiten durch „Cimex lectularius".

[Aus dem Hygienischen Institut der Königl. Universität zu Turin (Direktor: Prof. L. Pagliani).]

Von Dr. **Giuseppe Sangiorgi**, Assistenten [1]).

Experimentelle Untersuchungen von Breinl, Kinghorn und Todd, M. Rabinowitsch, Möllers, Shellack, Manteufel setzten gegen die Meinung von Flügge, Tictin, Karliński die Bedeutung der Bettwanze (Cimex lectularius) bei der Uebertragung des europäischen Rückfallfiebers in Zweifel. Dennoch kann die Frage nach den Ergebnissen von Mackie, Klodnitzky, Nuttall noch nicht als gelöst angesehen werden. Erst kürzlich (1909) ist eine Arbeit von Möllers erschienen, worin der Verf. über seine erfolglosen Versuche

1) Vom Verfasser ins Deutsche übertragen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Uebertragung der Trypanosomiasis (Nagana) auf Mäuse durch den Stich infizierter Wanzen berichtet. Es liegt auf der Hand, daß die Frage auf eines der wichtigsten Probleme der modernen Epidemiologie sich bezieht,das ist auf die Rolle der blutsaugenden Insekten, Ektoparasiten des Menschen, als Ueberträger pathogener Bakterien und Protozoen. Was nun die Bedeutung der Bettwanze bei der Uebertragung von Protozoen-Blutparasiten anbelangt, so dreht sich die seit mehr als 10 Jahren noch bestrittene Frage (wie aus den oben erwähnten Literaturangaben hervorgeht) um ein Proflagellat (Doflein), die Spirochaete recurrentis, den Erreger des europäischen Rückfallfiebers und jüngst erfolglos um die Trypanosomen[1]). Deshalb habe ich mich damit beschäftigen wollen, indem ich experimentelle Untersuchungen anstellte zur Beantwortung der Frage, ob dieses Insekt bei der Uebertragung der Protozoen-Blutparasiten wohl eine Rolle spielen könne. Dazu dienten weiße Mäuse, Nagana- und Mal-des-Caderas-Trypanosomen. Bei der ersten Reihe meiner Versuche habe ich nur den einfachen mechanischen Stichakt der Insekten als Vehikel der Uebertragung der Protozoen von dem kranken auf das gesunde Tier in Betracht gezogen. Die Versuche wurden in der Weise vorgenommen, daß eine Maus, die zahlreiche Trypanosomen im Blut hatte, auf einer Metallplatte befestigt und in einen besonderen Fütterungsapparat gebracht wurde. Sodann wurden 10 Wanzen, die lange gehungert hatten, in den Apparat hineingeschüttet und ihnen so die Gelegenheit geboten, an der infizierten Maus zu saugen. Wenn die Wanzen ungefähr 3 Stunden lang Blut gesaugt hatten, was an der dunkelroten Färbung und der Anschwellung des Hinterleibes deutlich sichtbar war, ließ ich sie unmittelbar darauf sich an einer gesunden Maus 8—10 Stunden vollsaugen.

Das Resultat der 3 (2 mit Nagana und 1 mit Mal de Caderas) angestellten Versuche war, daß die gesunden Mäuse, die von den infizierten Wanzen gestochen wurden, alle an Tryanosomiasis nach einer 9—12 Tage (Nagana) und 14 Tage (Mal de Caderas) langen Inkubationszeit zugrunde gingen. Bei der zweiten Versuchsreihe wollte ich die Lebensfähigkeit der Protozoen im Verdauungsrohr der Insekten studieren, zur Bestimmung, wie lange die Wanzen nach der Einführung des infizierten Blutes noch als Infektionsquellen angesehen werden könnten, wenn sie z. B. auf einer Wunde zerquetscht würden, gerade wie es beim mechanischen Kratzakt eventuell geschehen mag. Die Leiber einiger geköpften Wanzen, die eine lange Weile an der infizierten Maus sich vollgesogen hatten, wurden in wenigen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung zerquetscht, 1—8 Tage nachdem der Saugungsakt stattgefunden hatte. So fertigte ich frische und mittels der Giemsaschen Lösung gefärbte Präparate an, damit

1) Rogers (1905) meinte, daß die Bettwanze auch bei der Uebertragung des Kala-azar eine Rolle spielen könnte; doch hat diese Hypothese noch keine positive Angabe zu ihren Gunsten gefunden. Nun hat Patton (1907) einen Entwickelungszyklus der Leishmania Donovani im Leibe einer besonderen indianischen Wanze, Cimex rotundatus s. macrocephalus, beschrieben. Chagas hat vor kurzem (1909) in Brasilien gefunden, daß eine spezielle Wanze, „die Conorhinus-Wanze“ (ein zu den Hemiptera heteroptera, zur Familie Reduviidae gehörender blutsaugender Schmarotzer), der Zwischenwirt eines Protozoen (des Erregers einer neuen menschlichen Trypanosomiasis), „Schizotrypanum cruzi“, ist. Was nun die Uebertragung der von Bakterien verursachten Krankheiten durch die Wanze anbelangt, so ist bekannt, daß Mühling und Verjbitzky den Milzbrand auf die Maus und die Pest auf das Meerschweinchen durch den Stich infizierter Insekten übertragen konnten. Dagegen konnte Nuttall den Milzbrand, die Pest, die Hühnercholera, die Mäuseseptikämie auf die Mäuse nicht übertragen; ebenso verliefen Jolys Versuche zur Uebertragung der Pest auf die Kaninchen. Nach Jordanskys und Klodnitzkys Untersuchungen bewahrt der Pestbacillus 10 Tage lang im Leibe der Wanzen unverändert seine Virulenz. Carmichael sah die Wanze als Ueberträger der Lepra an (?).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ich mir einen Begriff über die Menge, das Aussehen, die Lebens- und Färbungsfähigkeit der Trypanosomen, gerade im Verhältnis zu der Zeit ihres Aufenthaltes im Leibe der Insekten, verschaffen könnte. Ich habe bestätigen können, daß die meisten Trypanosomen ihre lebhafte Bewegung innerhalb 24 Stunden einbüßen, nur einige können eine geringe wellenförmige Bewegung der Geißel bewahren. Morphologisch bleiben sie bis zum dritten, manchmal bis zum vierten Tage in ziemlich gutem Zustande, wie man aus den gefärbten Präparaten ersieht. Vom vierten Tage an nehmen sie an Zahl ab, zeigen Degenerationszeichen und zum Ende verschwinden sie. So ist der Wanzenleib keine günstige Stelle zur Aufbewahrung der Trypanosomen[1]; dagegen beweist die Impfung der Versuchstiere, daß diese Protozoen noch imstande sind, Infektion zu erzeugen, selbst nach einem 3—4-tägigen Verweilen im Leibe der Insekten. In der Tat habe ich mit dem Leibeshöhleninhalt von einigen Wanzen, die schon 2—3—4 Tage lang die Trypanosomen beherbergt hatten, die Mäuse subkutan geimpft. Unter 6 Versuchen konnte ich fünf positive Fälle (3 mit Nagana und 2 mit Mal de Caderas) sammeln, wobei die Trypanosomen nach einer von 18—26 Tage schwankenden Inkubationszeit im Blut der Versuchstiere zur Darstellung gebracht wurden. Der einzige negative Fall bezieht sich auf eine mit Mal-de-Caderas-Trypanosomen (die 4 Tage im Leibe der Wanzen verweilt hatten) geimpfte Maus, welche keine Spur von diesen Protozoen selbst nach 40 Tagen im Blut zeigte. Daraus ersieht man, daß die Wanzen ziemlich lange die Trypanosomen in ihrem Leibe beherbergen können, ohne daß diese ihre Virulenz einbüßen. Auch Möllers gelang es durch eine mit dem Leibeshöhleninhalt von 5 Wanzen vorgenommene intraperitoneale Impfung, noch nach 4 Tagen eine gesunde Maus mit Nagana zu infizieren und dadurch zu töten. Doch verweist dieser Verf., wie oben gesagt, auf die Unmöglichkeit der Uebertragung der Trypanosomen durch den mechanischen Stechakt der Wanzen; daher sollte den Wanzen, nach ihm und anderen, wie Shellack, Rabinowitsch, Manteufel etc., unter dem epidemiologischen Gesichtspunkt keine Bedeutung als eventuelle Vehikel bei der Verbreitung von pathogenen Protozoen (Trypanosomen und Spirochäten) zugeschrieben werden. Die von mir durch Trypanosomen und von Tictin, Karliński, Mackie, Klodnitzky, Nuttall durch Spirochaete recurrentis erzielten Ergebnisse lassen das Gegenteil behaupten.

Aus meinen Befunden ziehe ich die folgenden Schlußfolgerungen:

1) Die Uebertragung der Protozoen-Blutparasiten (Trypanosomen) vom infizierten auf das gesunde Tier durch den einfachen mechanischen Stechakt der Bettwanze muß als möglich angesehen werden.

2) Die Leibeshöhle der Bettwanze ist keine günstige Stelle zur quantitativen und qualitativen Entwickelung der Trypanosomen; die meisten büßen darin schon innerhalb 24 Stunden ihre Bewegung ein; doch können sie 3—4 Tage lang in morphologisch gutem Zustande sich erhalten; später verschwinden sie unter Degenerationszeichen.

3) In der Leibeshöhle der Wanze büßen die Trypanosomen ihre Virulenz nicht so bald ein; wenn man sie nach einem 3—4 Tage langen Verweilen im Leibe der Wanze subkutan verimpft, so sind sie noch im-

1) Nach Klodnitzkys Ergebnissen ist die Spirochaete recurrentis imstande, sich im Leibe der Wanze zu vermehren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stande (nach einer 18—26 Tage langen Inkubationszeit), das Versuchstier (Mus albus) zu töten.

Turin, Juli 1910.

Literatur.

Breinl, Kinghorn u. Todd, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 42. 1906.
Carmichael, Lepra at Haway. (Med. News. 1899.)
Chagas, Mem. do Inst. Osvaldo Cruz. 1909.
Flügge, zit. von Nuttall.
Jordansky et Klodnitzky, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1908.
Joly, zit. von Nuttall.
Karliński, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 31. 1902.
Klodnitzky, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 45. 1908.
Mackie, The Lancet. 1907.
Manteufel, Originalbericht über die Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. (Centralbl f. Bakt. Abt. I. Orig. Beilage zu Bd. 42. 1908.)
Möllers, Berl. klin. Wochenschr. 1908. — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 62. 1909.
Mühling, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 25. 1899.
Nuttall, Hyg. Rundsch. 1899. — Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 43. 1909.
Patton, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 43. 1899.
Rabinowitsch, M., Berl. klin. Wochenschr. 1907.
Rogers, The Lancet. 1905.
Shellack, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 44. 1909.
Tictin, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 21. 1897.
Verjbitzki, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 42. 1909.

Nachdruck verboten.

Ueber eine Blutfilarie des Pferdes.

[Aus der Tropenabteilung des Königl. Instituts für Infektionskrankheiten in Berlin (Direktor: Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Gaffky, Abteilungsleiter: Prof. Dr. Schilling).]

Von **Heinrich Mandel**, Medizinalpraktikant.

Mit 1 Tafel und 1 Figur.

Gelegentlich einer Untersuchung des Blutes der im Institut für Infektionskrankheiten, besonders zur Serumgewinnung, befindlichen Pferde fand ich im Blute einer Stute zahlreiche Mikrofilarien.

Da ich in der mir zugänglichen Literatur keinerlei Mitteilung über eine ähnliche Infektion beim Pferde in Europa finden konnte — der von Martini[1]) beschriebene Fall betrifft ein aus den Tropen stammendes Pferd — will ich im folgenden einiges über die Morphologie des gefundenen Parasiten mitteilen.

Es fanden sich sowohl im Jugularis- wie im Ohrvenenblut regelmäßig in den stets am Tage entnommenen Proben ziemlich zahlreiche Mikrofilarien. In jedem Präparat aus einem kleinen Bluttropfen waren 1—3 Exemplare. Die Würmer hielten sich in dem in Natrium citric. aufgefangenen oder mit Glasperlen defibrinierten Blute mehrere Tage. Sie zeigten im frischen Präparate eine sehr lebhafte Beweglichkeit. Die Bewegungen bestehen in Windungen an Ort und Stelle und schlangenartigem Kriechen von Ort. Bald ging dabei das stumpfe, bald das spitze Ende voran.

Dieser Unterschied der beiden Enden tritt an der ungefärbten Filarie sehr deutlich hervor; das stumpfe ist deutlich abgerundet, das andere

1) Martini, Ueber eine Filaria sanguinis equi. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 351.)

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

fein ausgezogen. Die Verjüngung des Körpers beginnt etwa an der Grenze des 4. und 5. Fünftels der Körperlänge. Ferner sieht man etwa im mittleren Drittel des Wurmleibes ein dunkleres, sich in der Längsrichtung hin und her bewegendes, wurstförmiges Gebilde, dessen Länge etwa ein Sechsel des ganzen Wurmes betrug, den Mansonschen Innenkörper [siehe Rodenwald[1])]. Weitere interessante Einzelheiten ließ die Vitalfärbung nach Fülleborn[2]) und Rodenwald[3]) mit Azur II $^1/_{3000}$ erkennen. Nach einigen Minuten der Farbeinwirkung zeigte sich im vorderen Drittel an der mit *EP* bezeichneten Stelle eine blaue Färbung im Innern des Wurmes. Bald wurde am vorderen Ende dieses ein wandständiges bohnenförmiges Gebilde sichtbar (*EP*). Es nahm etwa $^1/_2$—$^3/_4$ der Breite des Wurmes ein. Sein Rand zeichnete sich scharf blau, während das Innere zunächst ungefärbt blieb. An der Stelle, wo dieses Gebilde den Rand des Wurmes berührte, sah man an geeigneten Präparaten ein tiefblaues Kanälchen nach außen führen (s. Skizze). Dieses

EP Exkretionsporus, *EZ* Exkretionszelle, *I* Innenkörper, *GZ* Hauptgenitalzelle, *GP* Genitalporus.

Gebilde ist offenbar identisch mit dem von Rodenwald beschriebenen Exkretionsporus. Hinter dem Exkretionsporus, meist aber in unmittelbarer Nähe lag eine große ovale Zelle (*EZ*), an Kern und Zellmembranen deutlich erkennbar und etwa die halbe Wurmbreite einnehmend: Die Exkretionszelle (Rodenwald).

Etwas später und weniger scharf erscheint bei der Vitalfärbung auch im hinteren Drittel des Filarienembryos ein langer, blauer Streifen. Am hinteren Ende dieses Streifens bemerkt man wieder deutlich ein dem oben beschriebenen Exkretionsporus völlig ähnliches Gebilde, den Genitalporus (Rodenwald). Daran schließt sich nach vorn in dem bläulichen Streifen eine Reihe von mehreren (wohl drei) kleineren Zellen, die kleinen Genitalzellen, und dann kommt nach einem Abstand von einigen Wurmbreiten eine große, ovale, der oben beschriebenen Exkretionszelle ähnliche Hauptgenitalzelle, in der außer dem Kern noch andere dunkle Einschlüsse sichtbar werden.

Diese Genitalzelle grenzt an das hintere Ende des ungefärbten, nur durch seine dunklere Schattierung hervortretenden Mansonschen Innenkörpers.

Beim Absterben der Filarien, wenn die Bewegungen schlaffer und müder werden, kann man sehr deutlich die Bildung der sogenannton „Scheide" beobachten: Am Vorder- wie am Hinterende zieht sich das feingekörnte Körperinnere von der äußeren Umhüllung etwas zurück und diese erscheint dann als ein glasheller, elastischer, aber nicht selb-

1) Rodenwald, Die Verteilung der Mikrofilarien im Körper und die Ursachen des Turnus bei Microfilaria nocturna und diurna. Studien zur Morphologie der Mikrofilaria. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12. 1908. Beiheft 10.)

2) Fülleborn, Ueber Versuche an Hundefilarien und deren Uebertragung durch Mücken. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12. 1908. Beiheft 8.) — Untersuchungen an menschlichen Filarien und deren Uebertragung auf Stechmücken. (Ibid. Bd. 12. 1908. Beiheft 10.)

3) Rodenwald, Differentialdiagnose zwischen Microfilaria nocturna und diurna. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg Bd. 13. 1909. p. 215.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ständig beweglicher Fortsatz. Ein Vor- und Rückwärtsrutschen des Körpers innerhalb der Scheide, wie es für Microfilaria Bancrofti so charakteristisch ist, konnte bei unserer Art nicht beobachtet werden. Wenn, wie Fülleborn mit den meisten Autoren annimmt, die Scheide die Eihaut des Embryos ist, so liegt sie bei der uns beschäftigenden Art dem Körper während des Lebens eng an und wird erst beim Absterben durch Kontraktion des Körpers der Mikrofilarie sichtbar.

Weitere Aufschlüsse über den Bau der Blutfilarien suchten wir an Präparaten zu gewinnen, die nach Giemsa (Taf., Fig. 1) oder feucht fixiert und mit Hämatoxylin (Taf., Fig. 2) gefärbt waren. Hier ließ sich das Vorhandensein einer Scheide deutlich erkennen, da sich beim Absterben der Leib von ihr abgelöst hatte.

Die innere Struktur war an den gefärbten Präparaten nicht deutlich erkennbar, da der ganze Leib durch mehrere Reihen stark gefärbter Gebilde (Kerne?) verdeckt war. Nur an einzelnen Stellen waren diese Körnchenreihen unterbrochen („Spots" von Annett). In Fig. 2 dürfte meines Erachtens die erste Lücke vom spitzen Ende her der Genitalzelle, die erste vom stumpfen Ende her dem Exkretionsporus entsprechen. Eine Deutung der mittleren Lücke in Fig. 2 möchte ich nicht mit Bestimmtheit geben. In Fig. 1 möchte ich die Stelle *D* als Exkretionsporus ansprechen.

An dem Präparat von Fig. 1 wurden die Größenverhältnisse der Filarie festgestellt.

Die Gesamtlänge *AB* betrug 290 μ, die Entfernung *AC* vom vorderen Ende der Scheide bis zum vorderen Ende des Leibes 13 μ. *AD* die Entfernung vom vorderen Scheidenende bis zum mutmaßlichen Exkretionsporus 70 μ. *EB* die Strecke vom hinteren Ende des Leibes bis zum hinteren Ende der Scheide 42 μ. Endlich die Breite der Scheide bei *D* *FG* 7,5 μ.

Was nun die Lokalisation der Makrofilarien, der Muttertiere der Blutfilarien, anbetrifft, so war es von großer Wichtigkeit, daß bei der Untersuchung des Harns der Stute eine Chylurie festgestellt wurde. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, daß hier wohl ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei Filaria bancrofti, d. h. daß in den Beckenlymphgefäßen befindliche Makrofilarien eine Verbindung zwischen diesen und der Harnblase hergestellt haben. Es wird die Aufgabe der eventuell späteren Sektion sein, dies noch genauer aufzuklären. Das Pferd zeigte sonst außer einem struppigen Fell keine weiteren Krankheitserscheinungen.

Ueber die Bedeutung dieser Filarienerkrankung des Pferdes ist ein Urteil heute wohl kaum möglich. Leider konnte ich über die Herkunft unserer Stute absolut keine Daten erhalten, und so ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß die Infektion aus exotischen Ländern herrühren könnte, wo ja verschiedentlich bereits Blutfilarien beim Pferde gesehen wurden; immerhin dürfte wohl die Unscheinbarkeit unseres Pferdes es unwahrscheinlich machen, daß es großer Transportkosten für wert erachtet wurde.

Handelt es sich aber, wie ich glaube annehmen zu müssen, um eine auf dem europäischen Kontinent aquirierte Erkrankung, so stehen wir hier vor einem bis jetzt bei uns nicht bekannten Krankheitsbilde.

Es wird also die Aufgabe der weiteren Forschung sein, an systematischen Pferdeblutuntersuchungen festzustellen, ob wir es hier mit einem vereinzelten Falle oder mit einer häufigeren Pferdekrankheit zu tun haben, und ob nicht vielleicht die Filariose mit einer Krankheit bisher unerkannter Aetiologie in Verbindung zu bringen ist. So dürften viel-

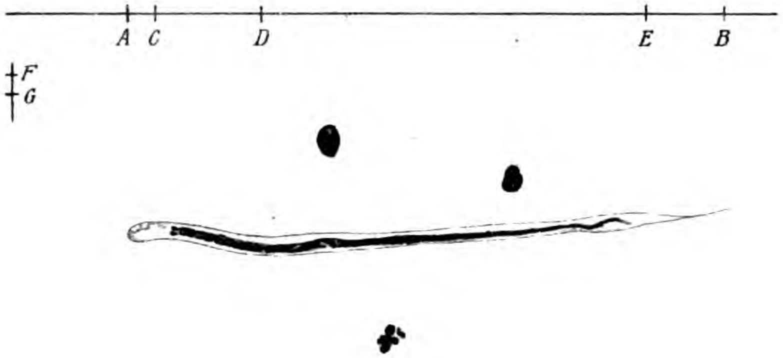
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

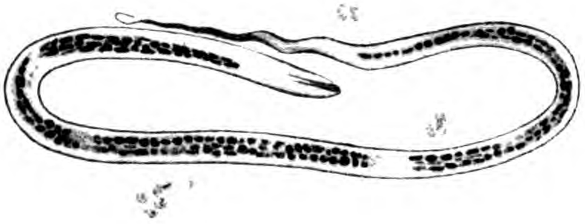
Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

1.



2.



G. Helbig del. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

leicht die Fälle von Willach[1]) und Schwarznecker[2]), wo im Bulbus mondblinder Pferde Rundwürmerembryonen gefunden wurden, mit der Filariose in Verbindung zu bringen sein; wenn wir auch heute in dieser Beziehung nicht mehr wie eine Vermutung aussprechen können. Leider war es mir aus äußeren Gründen unmöglich, jetzt dieses Problem, sowie das der Filarienübertragung weiter zu verfolgen.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dr. Knuth, Abteilungsleiter am Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin, meinen verbindlichsten Dank aussprechen für seinen Rat und seine Unterstützung bei diesen Untersuchungen.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Mikrofilarie aus dem Blut des Pferdes, trocken fixiert und nach Romanowsky gefärbt. Zeiss, Objektiv DD, Kompens.-Okul. 4.

Fig. 2. Dieselbe Mikrofilarie, feucht mit Sublimatalkohol fixiert und mit Hämatoxylin gefärbt. Zeiss, homog. Immers. numer. Appert. 1,25, Komp.-Okul. 4.

Nachdruck verboten.

Komplementbindung bei Staphylokokken und Sarcinen.

[Aus dem Städtischen Hygienischen Institut zu Frankfurt a. M., Direktor Prof. Dr. M. Neisser. Bakteriologische Abteilung: Abteilungsvorsteher Dr. Altmann.]

Von Dr. **Karl Altmann** und Dr. **C. Blühdorn.**

Die Anwendung der biologischen Methoden zur Erkennung und Differenzierung pathogener Mikroorganismen ist erst verhältnismäßig spät bei den Staphylokokken erfolgt. Offenbar fehlte es zunächst an einem leitenden Gesichtspunkte, von dem aus Versuche einer Differenzierung in dem anscheinend einheitlichen Gebiet übernommen werden konnten. Es ist bekannt, daß diesen Gesichtspunkt die Untersuchungen von M. Neisser und Wechsberg[3]) gaben, aus denen hervorging, daß pyogene Staphylokokken von nicht pyogenen durch das Vermögen der ersteren, in Bouillon ein Hämolysin zu bilden, unterschieden werden können.

Diese Angaben erhielten eine ausführliche Bestätigung durch Kolle und Otto[4]), die auch in systematischer Weise die Agglutinationsreaktion zur Anwendung brachten, mit deren Hilfe ihnen die Differenzierung pathogener und nicht pathogener Staphylokokkenstämme gelang.

Weniger günstig waren die Resultate von Klopstock und Bockenheimer[5]), die inkonstante Resultate erhielten, indem ein Teil der von ihnen verwandten pathogenen Stämme weder vom homologen Serum, noch von einem anderen, mit einem pathogenen Staphylococcus hergestellten Immunserum agglutiniert wurden. Schlecht waren ihre Resultate auch bei den Saprophyten. Dagegen bestätigen Pröscher[6]),

1) Willach, Zur Aetiologie der Augenerkrankung, insbesondere der periodischen Augenentzündung (Mondblindheit) des Pferdes. (Arch. f. wissenschaftl. Tierheilkunde. Bd. 18. 1891.)

2) Schwarznecker, Weitere Mitteilungen über die periodische Augenentzündung. (Zeitschr. f. Veterinärk. Bd. 5. 1893.)

3) M. Neisser und Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901.

4) Kolle und Otto, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902.

5) Klopstock und Bockenheimer, Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 72.

6) Pröscher, Dtsche med. Wochenschr. 1903. No. 11; Centralbl. f. Bakteriol. Abt I. Orig. Bd. 34. 1903.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Veiel[1]), sowie besonders Kutscher und Konrich[2]), die über sehr ausführliche Untersuchungen verfügen, desgleichen Fraenkel und Baumann[3]) die Kolle-Ottoschen Befunde.

Zur Erzielung günstiger Resultate ist es jedoch, wie aus den Untersuchungen der Autoren deutlich hervorgeht, nötig, hochwertige Sera zu verwenden, deren Erzielung, wie die Erfahrungen lehren, nicht leicht gelingt. Zur Gewinnung dieser Sera ist die Einverleibung sehr großer Kulturmengen (bis zu 20—30 Agarkulturen) notwendig, was nach den Angaben einzelner Autoren (Klopstock und Bockenheimer[4]) und auch nach eigenen Befunden nicht selten den Tod der Tiere hervorruft. Auch gibt immer nur ein Teil der Kaninchen trotz starker Immunisierung brauchbare agglutinierende Sera.

Es erinnert dieser Umstand an die beim Bact. coli vorliegenden Verhältnisse, mit dem bekanntlich hoch agglutinierende Sera sehr schwer zu erzielen sind. Doch kommt es, wie der eine[5]) von uns zeigen konnte, bei der Immunisierung mit Coli-Bacillen sehr leicht zur Bildung stark wirksamer komplementbindender Antikörper.

Da es möglich war, daß diese Verschiedenheit in der Bildung der beiden Antikörper auch bei der Gruppe der Staphylokokken vorliegen könnte, so stellten wir eine Anzahl verschiedener Staphylokokken-Immunsera her, deren Gehalt an agglutinierenden und komplementbindenden Antikörpern wir prüften.

Von bisherigen Untersuchungen über komplementbindende Antikörper gegen Staphylokokken liegt eine Angabe von Ballner und Reibmayr[6]) vor, die in Staphylokokken-Immunseren komplementbindende Antikörper nicht nachweisen konnten.

Zur Immunisierung verwandten wir zwei pyogene Staphylokokken: 8 und 5 sowie einen saprophytischen: 13, deren Herkunft und kulturelles Verhalten in Tabelle 4 dargestellt ist.

Die Art der Immunisierung, die mit verhältnismäßig geringen Dosen erfolgte, ist aus Tabelle 1—3 ersichtlich.

Die Agglutination führten wir nach der makroskopischen Methode nach Neisser-Pröscher unter Verwendung von Formolkulturen aus.

Zur Technik der Komplementbindung möchten wir erwähnen, daß wir das Komplement vor jedem Versuche mit dem einmal eingestellten, durch Injektion von gewaschenem Hammelblut vom Kaninchen erhaltenen Ambozeptor gleichfalls einstellten und in der doppelten der gerade noch zur kompletten Lösung erforderlichen Menge verwandten. Als Extrakte verwandten wir die von einem von uns (Altmann) angegebenen Antiforminextrakte, über die an anderer Stelle ausführlich berichtet ist[7]) und die sich uns auch bei den Staphylokokken aufs beste bewährten.

Die Resultate von Komplementbindung und Agglutination bei den von uns hergestellten Immunseren sind in Tabelle 1—3 dargestellt.

Wir sehen aus den 3 Tabellen, daß, wie ja auch bei der ziemlich geringen Menge der zur Immunisierung injizierten Kulturmasse zu erwarten war, bis auf eine Ausnahme (Ser. Kan. 90), die agglutinierende

1) Veiel, München. med. Wochenschr. 1904. No. 1.
2) Kutscher und Konrich, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904.
3) Fraenkel und Baumann, München. med. Wochenschr. 1905. No. 20.
4) l. c.
5) Altmann, K., Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. Heft 2.
6) Ballner u. Raibmayr, Arch. f. Hyg. Bd. 64. p. 113.
7) Altmann, K., Mitteil. der Wissenschaftl. Vereinigung am Städt. Krankenhause Frankfurt a. M. (Referiert München. med. Wochenschr. 1909.) — u. Schultz, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. Bd. 3. 1909. p. 98. — Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. Heft 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 1.

Von 1/2 Stunde bei 60° abgetöteter Agarkultur von Staphyl. pyogen. alb. 8 erhielten:

Kaninchen 88	Kaninchen 89
am 19. April 1/10 Kultur, „ 27. „ 1/5 „, „ 6. Mai 1/3 „ } intravenös	am 19. April 1/10 Kultur, „ 27. „ 1/5 „, „ 6. Mai 1/3 „, „ 14. „ 1/3 „ } intravenös
Entblutet am 13. Mai	Entblutet am 21. Mai

Immunserum inaktiv mit phys. NaCl-Lösung zu 0,5 ccm aufgefüllt	Antiformin-Extrakt aus Staph. alb. 8, verdünnt 1:2	Meerschweinchenserum, aktiv verdünnt 1:4	Hämolyt. Ambozeptor, verdünnt 1:400	Hammelblut 5-proz.	Eingetretene Hämolyse bei Verwendung von	
					Serum Kaninchen 88	Serum Kaninchen 89
0,05	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0
0,025	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0
0,015	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0
0,01	0,1	0,1	0,1	0,5	0	Spürchen
0,005	0,1	0,1	0,1	0,5	wenig	fast komplett
0,003	0,1	0,1	0,1	0,5	mäßig	komplett
0,1		0,1	0,1	0,5	komplett	„
	0,2	0,1	0,1	0,5	„	
	0,2			0,5	0	

Immunserum, aktiv verdünnt	Agglutination von Formolkultur Staph. alb. 8	
	durch Serum Kaninchen 88	durch Serum Kaninchen 89
1:40	+	+
1:80	+	+
1:160	+	+
1:320	0	0
Kontrolle ohne Serum	0	0

Wirkung unserer Immunsera außerordentlich gering ist, indem sämtliche Sera über einen Agglutinationswert von 1:160 nicht hinausgehen und auch innerhalb dieser Verdünnungsgrenzen ist die Agglutinationsstärke gering. Nur das durch Injektion lebender Staphylokokken erzielte Immunserum Kaninchen 90 ist bis in eine Verdünnung von 1:1280 wirksam, obgleich die injizierten Kulturmengen vergleichsweise minimal waren. Ob das mit der Art der Immunisierung zusammenhängt, vermögen wir aus diesem vereinzelten Befunde nicht zu entscheiden. Im Gegensatz zu dieser schwachen Agglutinationswirkung sehen wir bei sämtlichen Seris stark komplementbindende Eigenschaften, allerdings ist der Verdünnungsgrad der Sera, in dem die komplementbindenden Antikörper wirksam sind, kein besonders hoher (er schwankt zwischen 1:200 und 1:1000), doch ist dabei in Betracht zu ziehen, daß bei der Agglutination niedrige Verdünnungsgrade des Serums deshalb kein einwandfreies Resultat geben, weil in diesen auch normale Kaninchensera Staphylokokken agglutinieren (nach Angabe von Klopstock und Bockenheimer[1]) bis 1:50, von Kutscher und Konrich[1]) 1:10 bis 1:20), dagegen bewirken bei der Komplementbindung normale Kaninchensera selbst in den höchsten Konzentrationen niemals unspezifische Hemmungen, es ist dabei nur notwendig, im hämolytischen System diejenige Blutart

1) l. c.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 2.

Von 1/2 Stunde bei 60° abgetöteter Agarkultur von Staphylococcus pyogen. aureus 5 erhielten:

	Kaninchen 91		Kaninchen 92	
am 19. April	1/10 Kultur	intravenös	1/10 Kultur	intravenös
„ 27. „	1/5 „		1/5 „	
„ 6. Mai	1/3 „		1/3 „	
„ 14. „	1/3 „		1/3 „	

Kaninchen 90 erhielt:

am 19. April 1/5 Kultur wie Kaninchen 91 u. 92
„ 27. „ 1/20 „ lebend
„ 6. Mai 1/20 „ „
„ 14. „ 1/20 „ „

Immunserum inaktiv. mit phys. NaCl-Lös. zu 0,5 ccm aufgefüllt	Antiformin-Extrakt aus Staphyl. aur. 5, verdünnt 1:2	Meerschweinchenserum, aktiv verdünnt 1:3	Hämolytischer Ambozeptor verdünnt 1:400	Hammelblut 5-proz.	Eingetretene Hämolyse bei Verwendung von		
					Serum Kan. 90	Serum Kan. 91	Serum Kan. 92
0,05	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0	0
0,025	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0	0
0,015	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0	0
0,01	0,1	0,1	0,1	0,5	0	0	0
0,005	0,1	0,1	0,1	0,5	Spürchen	0	mäßig
0,002	0,1	0,1	0,1	0,5	Spur	Spur	fast komplett
0,001	0,1	0,1	0,1	0,5	wenig	wenig	komplett
0,1		0,1	0,1	0,5	komplett	komplett	„
	0,2	0,1	0,1	0,5	„		
	0,2			0,5	0		

Immunserum, aktiv verdünnt	Agglutination von Formolkultur Staph. aur. 5		
	durch Serum 90	durch Serum 91	durch Serum 92
1:40	++	++	++
1:80	++	+	+
1:160	++	+	+
1:320	++	±	±
1:640	+	0	0
1:1280	+	0	0
Kontrolle ohne Serum	0	0	0

zu wählen, für die das verwandte bakterielle Immunserum Normalambozeptoren enthält (also Hammelblut bei Kaninchenantistaphylokokkenserum), es wirken dann die im Normalserum enthaltenen normalen Hammelblutambozeptoren gerade in den höheren Serumkonzentrationen hämolysebeschleunigend und paralysieren so die Interferenz unspezifischer antihämolytischer Faktoren. Es ist leicht ersichtlich, daß dadurch eine größere Reaktionsbreite der Komplementbindung bedingt wird.

Wir möchten übrigens an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, daß gerade beim Kaninchen spontane Staphylokokkenerkrankungen nicht selten sind. Man wird dann in dem betreffenden „Normal"serum leicht komplementbindende Antikörper antreffen können.

Nachdem wir so das Vorhandensein stark wirksamer komplementbindender Antikörper in unseren Antistaphylokokkenseren hatten feststellen können, traten wir der Frage näher, ob es in gleicher Weise, wie mit der Agglutination auch mit der Komplementbindungsreaktion gelingen würde, pyogene von saprophytischen Staphylokokken zu unterscheiden. Auf den so wichtigen Vergleich beider Reaktionen mußten wir der geringen agglutinativen Wirkung unserer Sera wegen verzichten, besonders

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 3.

Von 1/2 Stunde bei 60° abgetöteter Agarkultur von Staphyl. alb. 12 erhielt:
Kaninchen 111
am 9. Juni 1/10 Kultur, „ 16. „ 1/5 „, „ 23. „ 1/3 „, „ 30. „ 1/2 „ } intravenös

Serum Kan. 111, inaktiv. mit phys. NaCl-Lös. zu 0,5 ccm aufgefüllt	Antiformin-extrakt aus Staph. alb. 12, verdünnt 1 : 3	Meer-schweinchen-serum, aktiv verdünnt 1 : 3	Hämolyt. Ambozeptor, verdünnt 1 : 400	Hammelblut 5-proz.	Eingetretene Hämolyse
0,05	0,1	0,1	0,1	0,5	0
0,025	0,1	0,1	0,1	0,5	0
0,015	0,1	0,1	0,1	0,5	0
0,01	0,1	0,1	0,1	0,5	0
0,005	0,1	0,1	0,1	0,5	mäßig
0,003	0,1	0,1	0,1	0,5	„
0,1		0,1	0,1	0,5	komplett
	0,2	0,1	0,1	0,5	„
	0,2			0,5	0

Serum Kaninchen 111 aktiv	Agglutination von Formolkultur von Staph. alb. 12
1 : 40	+
1 : 80	+
1 : 160	0
Kontrolle ohne Serum	0

\+ = schwache Agglutination.
\++ = starke „

nachdem wir uns überzeugt hatten, daß selbst unser stärkst agglutinierendes Serum Kaninchen 90 sich einer größeren Reihe der von uns verwandten Staphylokokkenstämme gegenüber unwirksam erwies.

Zu unseren Untersuchungen dienten uns 19 Staphylokokkenstämme, von denen 11 durch ihr Vermögen in 13-tägiger Bouillon Hämolysin zu bilden, abgesehen von ihrer Herkunft und ihrem typischen sonstigen Verhalten als pathogen anzusprechen sind; sie wurden bis auf einen aus pathologischen Prozessen (näheres s. Tabelle 4) isoliert, einer war ein Luftkeim. Die 8 saprophytischen Staphylokokken sind teils von der normalen Haut, teils aus der Luft gewonnen.

Zur Spezifitätsprüfung der Reaktion zogen wir 3 typische Sarcinestämme unserer Sammlung zur Untersuchung heran, indem wir dabei noch von dem Gedanken geleitet wurden, den Grad der Verwandtschaft bezw. Verschiedenheit der Staphylokokken von den Sarcinen festzustellen.

Wir unterzogen diese 22 Stämme zunächst einer kulturellen Untersuchung, indem wir ihr Verhalten auf Agar, Milch, Lackmusmolke auf Loeffler-Serum und im Gelatinestich prüften. Die Resultate sind in Tabelle 4 zusammengetragen.

Wir können aus ihr eine Reihe interessanter Einzelheiten, besonders in bezug auf das gegensätzliche Verhalten von Staphylokokken und Sarcinen, in den von uns verwandten Nährmedien entnehmen. Während die Milch, wie ja hinlänglich bekannt ist, vom Staphylococcus in der Mehrzahl der Fälle — bei uns unter 19 Staphylokokken von 16 — unter Säurebildung innerhalb 8 Tagen zur Gerinnung gebracht wird, ist dies bei unseren Sarcinen[1]) niemals der Fall gewesen.

1) Außer den in der Tabelle verzeichneten prüften wir noch 6 andere Sarcinen, die sich gleich verhielten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 4.

		Farbe des Wachstums auf Agar	Herkunft	Wachstum in Milch (+ mit Gerinnung, 0 ohne Gerinnung) Tag:								Wachstum in Lackmusmolke (+ rot, 0 blau, u. = unverändert) Tag:								Wachstum auf Loeffler-Serum (+ mit Verflüssigung, 0 ohne Verflüssigung) Tag:								Wachstum in Gelatine (+ mit Verflüssigung, 0 ohne Verflüssigung) Tag:							
				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
pyogene Staphylokokken	1	gelb	Leberabsceß	0	0	0	0	0	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
	2	,,	Furunkel	0	0	+	+	+	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0?	+	0	+	+	+	+	+	+	+
	3	weiß	Phlegmone	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+?	+	0	+	+	+	+	+	+	+
	4	,,	Absceß	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
	5	gelb	Furunkel	0	0	0	0	0	0	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
	6	,,	Phlegmone	0	0	0	+	+	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+	+	+	+	+	+
	7	weiß	Osteomyelitis, Eiter	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+
	8	,,	Furunkel	0	0	0	0	+	+	+	+	u.	+?	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+	+	+	+	+	+
	9	gelb	,,	0	C	0	0	+	+	+	+	u.	u.	u.	+?	+?	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
	10	,,	Absceß	0	0	0	+	+	+	+	+	u.	u.	u.	u.	u.	0?	0?	0?	0	0	0	0	0	0?	0?	0?	+	+	+	+	+	+	+	+
	11	,,	Luft	0	+	+	+	+	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
saprophytische Staphylokkokken	12	weiß	Haut	0	0	0	+	+	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0?	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+
	13	,,	,,	0	0	0	0	0	0	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	,,	,,	0	0	+	+	+	+	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+	+	+	+
	15	,,	Luft	0	0	0	0	0	0	+	+	+?	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+?	+?	0	0	0	0	0	+	+	+
	16	,,	Haut	0	0	0	0	0	0	+	+	u.	u.	u.	+?	+?	+	+	+	0	0?	0?	0?	0?	0?	+?	+	0	+	+	+	+	+	+	+
	17	,,	,,	0	0	0	0	0	+	+	+	u.	+?	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+	+	+	+	+
	18	,,	,,	0	0	0	+	+	+	+	+	u.	u.	u.	u.	u.	u.	u.	u.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	19	,,	Luft	0	0	0	0	0	0	0	0	+?	+?	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0?	+	+	+	+	+	+	+
Sarcinen	20	gelb		0	0	0	0	0	0	0	0	u.	u.	u.	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	21	,,		0	0	0	0	0	0	0	0	u.	u.	u.	u.	0?	0?	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	22	,,		0	0	0	0	0	0	0	0	u.	u.	u.	0?	0?	0?	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Besonders auffallend war das Verhalten in Lackmusmolke. Während man bisher mit Petruschky[1]) annahm, daß die Staphylokokken in Lackmusmolke unter Alkalibildung wachsen, sehen wir unsere Stämme mit Ausnahme von zweien die Lackmusmolke durch Säurebildung rot färben, nur ein pathogener Stamm (10) scheint Spuren von Alkali zu produzieren, während ein anderer (18) trotz guten Wachstums den Nährboden unverändert läßt, dagegen bilden die Sarcinenstämme ausnahmslos Alkali.

Einen weiteren Gegensatz zeigt das Wachstum der beiden Bakterienarten auf Loeffler-Serum und im Gelatinestich. Die Staphylokokken bringen mit Ausnahme von zwei Saprophyten (13 und 18) Gelatine in der typischen Weise zur Verflüssigung, während nur 2 von ihnen gleichzeitig auch Loeffler-Serum deutlich, 4 in ganz geringem Grade erweichen. Umgekehrt haben wir bei den Sarcinen innerhalb 8 Tagen niemals eine Verflüssigung der Gelatine, dagegen meist von Loeffler-Serum, und zwar oft schon nach 24 Stunden, eintreten sehen. Nur bei 2 Stämmen, die in der Tabelle nicht verzeichnet sind, war nach 8 Tagen eine Veränderung des Loeffler-Serums nicht zu konstatieren.

Zur serologischen Prüfung unserer Stämme wählten wir die mit pyogenen Staphylokokken (5 und 8) hergestellten Sera Kaninchen 88 und Kaninchen 91, sowie das mit einem saprophytischen Stamm (12) gewonnene Serum Kaninchen 111 (siehe Tabelle 1—3). Die Technik war dieselbe, wie oben erwähnt.

Hinzufügen möchten wir noch, daß in der Tabelle 5 natürlich nur solche Versuche aufgenommen sind, deren doppelte Extrakt- und Serumkontrollen komplett gelöst waren.

Des weiteren ist zu bemerken, daß nicht alle in Tabelle 5 zusammengetragenen Versuche an einem Tage ausgeführt sind. Um trotzdem einwandfreie Vergleichswerte zu erhalten, wurden zwei Versuche vom vorhergehenden Tage nochmals mit den neu angesetzten wiederholt und das Versuchsergebnis nur dann als vergleichsfähig betrachtet, wenn die Standardextrakte gleich starke Komplementbindung gaben wie beim früheren Versuch.

Ueberblicken wir die in Tabelle 5 dargestellten Resultate der Komplementbindung, so können wir sagen, daß sämtliche pyogenen Stämme bis auf einen von den beiden mit pyogenen Kokken hergestellten Immunseren bis in recht hohe Verdünnungen 1 : 200 bis 1 : 1000 beeinflußt werden, nur bei einem Stamm (11) ist die Wirksamkeit beider Immunsera geringer, die saprophytischen Keime verhalten sich den beiden Immunsera gegenüber verschieden, zwei von ihnen (12 und 13) geben gar keine resp. nur ganz geringe (1 : 40) Komplementbindung. 3 andere (18, 19, 14) mäßige (bis 1 : 100), 3 andere geben noch in Verbindung mit den 1 : 200 verdünnten Immunsera deutliche (wenn auch schwächere, als die pyogenen Keime) Hemmung der Hämolyse. Von den 3 Sarcinen geben 2 keine Spur, eine nur bei starker Serumkonzentration (1 : 40) Komplementbindung.

Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei dem saprophytischen Serum. Der Unterschied in der Beeinflussung der beiden Kokkenarten ist ein ganz augenfälliger, während 6 Saprophyten noch mit dem 1 : 200 bis 1 : 500 verdünnten Serum zum Teil sehr starke Komplementbindung geben, erreichen nur 2 der pyogenen Keime den Wert von 1 : 200, die übrigen bleiben zum Teil erheblich hinter diesen Zahlen zurück. Zwei von ihnen (2 und 11) geben nur mit dem 1 : 20, 3 andere (1, 3, 7) mit dem 1 : 40 verdünnten Serum Komplementbindung. Allerdings wird auch einer der

---

1) Petruschky, Centralbl. f. Bakt. Bd. 7. 1890.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 5.

Stamm	Serum Kau 88						Serum 111						Serum 91							Hämolysinbildung
	0,05	0,025	0,01	0,005	0,005	0,001	0,05	0,025	0,01	0,005	0,005	0,001	0,05	0,025	0,01	0,005	0,0025	0,001	0,0005	
1	+++	+++	+++	+++	+	—	+++	++	—	—	—	—	+++	+++	+++	+	+	—	—	positiv
2	+++	+++	+++	+++	++	?	++	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	++	+	+?	—	
3	+++	+++	+++	+++	+	—	+++	+++	—	—	—	—	+++	++	++	+?	—	—	—	
4	+++	+++	+++	+++	++	—	++	+	—	—	—	—	++	++	++	++	++	+	—	
5	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	+	—	—	+++	+++	+++	+++	++	+	—	
6	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	
7	+++	+++	+++	+++	+	—	+++	+++	—	—	—	—								
8	+++	+++	+++	+++	++	—	+++	+++	++	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+	—		
9	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	++	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+	+?	
10	+++	+++	+++	+++	?	—	+++	+++	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	++	+	+?	
11	+++	+++	+++	—	—	—	++	—	—	—	—	—	+++	+++	++	+	—	—	—	
12	++	+	—	—	—	—	+++	+++	+++	+	—	—	++	+	—	—	—	—	—	negativ
13	?	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
14	+++	+++	++	—	—	—	+++	+++	+++	+?	—	—	+++	+++	++	+?	?	—	—	
15	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	+++	++	+	?	—	—	
16	+++	+++	+++	++	—	—	+++	+++	+++	+++	+	—	+++	+++	+++	++	+	—	—	
17	+++	+++	+++	+++	?	—	+++	+++	+++	+++	+	—	+++	+++	+++	+++	+++	?	—	
18	+++	+++	++	—	—	—	++	+?	—	—	—	—	+++	+++	+?	—	—	—	—	
19	+++	+++	+	—	—	—	+++	+++	++	+	—	—	+++	+++	+	—	—	—	—	
20	—	—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
21	—	—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
22	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	++	?	—	—	—	—	

+++ = völlige Hemmung der Hämolyse
++ = Spur Lösung
+ = wenig Lösung
— = komplete Lösung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Saprophyten nur ganz gering beeinflußt. Die 3 Sarcinen werden auch von diesem Serum in keiner Weise beeinflußt.

Auffallend ist die fast völlige Gleichartigkeit der Wirksamkeit der beiden mit verschiedenen pyogenen Keimen hergestellten Seren, Kaninchen 88 und 91 den verschiedenen Stämmen gegenüber, eine Beobachtung, die sich mit den von Kutscher und Konrich[1]) bezüglich der Agglutination erhobenen Befunden deckt.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß in der Mehrzahl der Fälle durch die Komplementbindung pyogene Staphylokokken von saprophytischen unterschieden werden, wenn auch saprophytische Stämme vorkommen, die von einem mit einem pyogenen Staphylococcus erzeugten Serum ebenso stark beeinflußt werden, wie von einem durch Injektion eines saprophytischen Keimes gewonnenen Immunserum. Es ist das dasselbe Verhalten, wie wir es auch bei der Agglutination antreffen.

Wir werden deshalb im Einzelfalle zuweilen nicht in der Lage sein, mit Hilfe der Komplementbindung die Zugehörigkeit eines Keimes in die eine oder andere Gruppe mit Sicherheit festzustellen.

Diese Mitbeeinflussung saprophytischer und pyogener Staphylokokken durch nicht der gleichen Gruppe entsprechende Immunsera deckt uns zweifellos einen hohen Grad der Verwandtschaft beider Kokkenarten auf, ebenso wie die Artverschiedenheit der Sarcinen von der Gruppe der Staphylokokken in dem Resultat der Komplementbindungsreaktion zum Ausdruck kommt. Wir möchten hierauf nochmals kurz zurückkommen.

Wir sahen, daß die 3 von uns verwandten Sarcinen (20, 21, 22) mit den 3 Staphylokokkenimmunseris gar nicht, resp. in einem Falle ganz schwach reagierten. Wir haben nun auch ein Sarcinenserum hergestellt — was leicht gelingt — und konnten, wie in Tabelle 6 zum Ausdruck kommt, feststellen, daß ein mit einer Sarcine erzeugtes Immunserum mit den 3 Sarcinestämmen starke, dagegen in Verbindung mit Extrakten aus einer großen Anzahl von saprophytischen und pyogenen Staphylokokkenstämmen keine Spur von Komplementbindung gab, ein weiterer Beweis für die biologisch-chemische Verschiedenheit beider Kokkenarten.

Bezüglich der Frage, welcher von beiden Methoden, der Komplementbindung oder der Agglutination, der Vorzug bei der Differenzierung der Staphylokokken zu geben ist, vermögen wir natürlich mangels vergleichender Untersuchungen nicht zu sagen, doch sind immerhin einige Tatsachen bemerkenswert, die die Methode der Komplementbindung auszeichnen.

Das ist erstens die Leichtigkeit, mit der es gelingt, wirksame komplementbindende Antiseren zu erzeugen, zweitens, soweit sich das aus unserem nicht allzu großen Material entnehmen läßt, die gegenüber der Agglutination geringeren Schwankungen in der Stärke der Wirksamkeit „pyogener" Sera auf die der pyogenen Gruppe angehörenden Kokken, schließlich auch der Umstand, daß auch mit saprophytischen Keimen brauchbare Immunsera leicht erhalten werden, die mit saprophytischen Keimen starke Komplementbindung geben — wir haben unter 8 Saprophyten nur eine Ausnahme — während bezüglich der Agglutination die Autoren darin übereinstimmen, daß gerade mit saprophytischen Keime erhaltene Immunsera von außerordentlich schwacher Wirkung sind und immer nur einen kleinen Teil der saprophytischen Staphylokokken agglutinieren.

Demgegenüber steht die Umständlichkeit der Methode, die zur Voraussetzung besondere Laboratoriumseinrichtungen hat.

1) l. c.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 6.

Kaninchen 119 erhielt von $^1/_2$ Stunde bei 60° abgetöteter Kultur von Sarcine 20

am 19. April $^1/_{10}$ Kultur
„ 27. „ $^1/_5$ „
„ 6. Mai $^1/_3$ „
„ 14. „ $^1/_3$ „
} intravenös

entblutet am 23. Mai.

Serum Kan. 119 inakt. zu 0,5 ccm aufgefüllt	Eingetretene Hämolyse bei Verwendung von Extrakt von Stamm:										
	22	20	21	1	5	6	9	13	14	17	19
9,05	0	0	0	stark	fast kompl.	kompl.	stark	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,025	0	0	0	kompl.	„	„	kompl.	„	„	„	„
0,01	Spürchen	0	0	„	„	„	„	„	„	„	„
0,005	wenig	0	0	„	„	„	„	„	„	„	„
0,002	„	0	0	„	„	„	„	„	„	„	„
0,001	stark	wenig	wenig	„	„	„	„	„	„	„	„
Kontrollen	kompl.	kompl.	kompl.	„	„	„	„	„	„	„	„

Zusammenfassung.

1) Es gelingt, durch Immunisierung mit Staphylokokken bei Kaninchen die Bildung stark wirksamer komplementbindender Antikörper leichter als die Bildung agglutinierender Antikörper hervorzurufen.

2) Ein mit einem pyogenen Staphylococcus erzeugtes Immunserum wirkt stark komplementbindend auf die Mehrzahl der pyogenen Staphylokokken, weniger auf die Mehrzahl der Saprophyten und auf einzelne Saprophyten gar nicht.

3) Entsprechende Resultate erhält man mit einem durch Injektion von saprophytischen Staphylokokken erzeugten Serum.

4) Es ist deshalb im Einzelfalle die Zuteilung eines Stammes in eine bestimmte Gruppe mittels der Komplementbindung nicht immer möglich.

5) Ebenso wie mit Staphylokokken läßt sich beim Kaninchen auch mit Sarcine leicht ein hochwirksames, komplementbindendes Antiserum erzeugen.

6) Dieses Serum gab mit den 3 Sarcinestämmen starke Komplementbindung, während es mit Extrakten aus sämtlichen pyogenen und saprophytischen Staphylokokken die Hämolyse nicht hemmte.

Inhalt.

Altmann, Karl und **Blühdorn, C.,** Komplementbindung bei Staphylokokken und Sarcinen, p. 87.
Bessau, Georg, Ueber die Dysenteriegifte und ihre Antikörper, p. 27.
Jacobsen, K. A., Säure- und Alkalibildung der Diphtheriebacillen, p. 16.
Jemma, R., Di Cristina, G. u. **Cannata, S.,** Experimentelle Infektion mit „Leishmania infantum" bei Hunden, p. 59.
Mandel, Heinrich, Ueber eine Blutfilarie des Pferdes, p. 84.
Pelz, Erich, Ueber Nitritbildung durch Bakterien, p. 1.
Sangiorgi, Giuseppe, Ueber einen coliähnlichen Bacillus als Erreger einer spontanen Epizootie der weißen Mäuse, p. 57.
— —, Experimentelle Untersuchungen über die Uebertragung der Protozoen-Blutparasiten durch „Cimex lectularius", p. 81.
Siegel, J., Gelungene Kultur des Cytorrhyctes luis, p. 68.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 2.
Ausgegeben am 31. Dezember 1910.

Nachdruck verboten.

Beitrag zum Studium der Innengranulationen des Milzbrandbacillus.

[Aus dem Hygienischen Institut der Königl. Universität Turin (Leiter: Prof. Luigi Paglioni).]

Von Dr. **Gino Pinzani.**

Bekanntlich sind schon seit geraumer Zeit in vielen Bacillen eigentümliche Körnchen nachgewiesen worden, über deren Bedeutung von den einzelnen Autoren die abweichendsten Hypothesen aufgestellt wurden.

Unter allen Bacillen ist zweifellos der Milzbrandbacillus Gegenstand der eingehendsten Untersuchungen, und zahlreiche Arbeiten sind darüber erschienen, so aus den Federn von Schottelius, Nils Sjöbring, Růžička, Ziemann, Nakanishi, Krompecher, Deutsch und Liebemeister, Meyer, Fedorowitsch und Eisenberg, welch letzterer mehrere sehr interessante Studien über diesen Gegenstand veröffentlicht hat. Anführen möchte ich noch die aus italienischen Schulen hervorgegangenen Arbeiten Ottolenghis, Trambustis und Galettis und schließlich Amatos.

Ich will mich nun hier nicht mit der Bedeutung und der Anordnungsweise der besagten Körnchen befassen, möchte vielmehr lediglich eine höchst einfache Färbungsmethode bekanntgeben, die die Erzielung sehr klarer und schöner Bilder gestattet.

Die Methode gründet sich auf die Tatsache, daß sich bei Färbung nach der Gramschen Methode die Körnchen intensiver färben, als der übrige Bakterienkörper und der Einwirkung der Entfärbungsmittel länger widerstehen.

Die Sache ist nicht neu: Ein auf gleicher Grundlage beruhendes Verfahren verdanken wir bereits Fedorowitsch (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 8.), der folgendermaßen vorgeht: Das Präparat wird 5—10 Minuten lang mit Anilin-Gentianviolettlösung gefärbt und hierauf 1—2 Minuten in $^1/_2$—1-proz. Safraninlösung getaucht. Darauf Waschen, Trocknen und Entfärben mit einer aus Anilinöl und Xylol zu gleichen Teilen hergestellten Mischung.

Ein weiteres, auf gleichem Prinzip fußendes Verfahren stammt von Eisenberg (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 48. p. 267). Das fixierte Präparat wird 3—5 Minuten lang mit wässeriger B(G)-Viktoriablaulösung behandelt, gewaschen, 1—2 Minuten mit Lugol-Flüssigkeit behandelt, mit der Nicolleschen Alkoholacetonmischung differenziert und dann mit verdünntem Fuchsin gefärbt.

Die von mir befolgte Methode beruht auf der Färbung nach Gram mittels enorm verdünnter Lösungen. Erforderlich ist eine Kristallviolettlösung 1:10000 von folgender Zusammensetzung:

Reinstes Grübler-Kristallviolett	0,20 g
Alk. abs.	5 ccm
Karbolsäure	0,40 g
Aqua dest.	2000 ccm

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das Kristallviolett wird im Alkohol gelöst, nach erfolgter vollständiger Lösung (häufig hat man einen ganzen Tag zu warten) wird es in die Karbolsäurelösung gegossen. Filtrieren.

Uebrigens kann diese Lösung auch im Augenblick hergestellt werden, indem man mit dem Tropfenzähler 2 Tropfen der gewöhnlichen 1-proz. Karbol-Kristallviolettlösung, wie sie in der Bakteriologie gemeinhin Verwendung findet, in 10 ccm destillierten Wassers fallen läßt.

Auch die Lugolsche Flüssigkeit ist mit dem gleichen Volumen destillierten Wassers zu verdünnen.

Noch vor der Färbung der Innengranulationen führe ich die Färbung der Sporen aus.

Nachdem ich dies vorausgeschickt, sei mir gestattet, meine Verfahrungsweise anzugeben:

Das einer Agarkultur entnommene Material (Bouillonkulturen eignen sich nicht besonders hierzu) wird auf einem Deckgläschen ausgebreitet und über der Flamme oder in Sublimat fixiert. Dann wird es folgender Behandlung unterworfen:

1) Färbung mit Ziehlschem Karbolfuchsin über dem Brenner. Das Fuchsin muß frisch oder fast frisch zubereitet sein und die Färbung 10—15 Minuten hindurch fortgesetzt werden. Ich schlage daher vor, das Fuchsin in ein Uhrgläschen zu tun, unter welches man einen mit kleiner Flamme brennenden Bunsenbrenner setzt; in dem Maße, wie die Färbe flüssigkeit verdunstet, setze man neue zu. Man achte darauf, daß die Flüssigkeit nicht siede und nicht an der Oberfläche des Gläschens eintrockne. Nach der Färbung ausgiebiges Waschen mit Wasser.

2) Entfärbung in 4-proz. Schwefelsäurelösung. Dieselbe erfolgt äußerst rasch, in höchstens 2 oder 3 Sekunden. Das Präparat wird sofort reichlich in Wasser gewaschen. Es kann auch in Wasser eingesetzt und mit Obj. 8 Kor. und Ok. 8 mikroskopisch untersucht werden. Wenn die Entfärbung gut gelungen ist, muß man die Sporen gefärbt und die Bacillen ungefärbt sehen; falls die Bacillen noch gefärbt erscheinen, kann die Schwefelsäurewirkung neuerdings zur Anwendung gebracht werden.

3) 2 Minuten lange Färbung mit der Karbol-Kristallviolettlösung 1:10000. Das Präparat wird darauf nicht gewaschen.

4) Lugolsche Flüssigkeit (zu gleichen Teilen mit Wasser verdünnt) 15 Sekunden lang. Waschen in Wasser.

5) Entfärbung mit Chloroform oder mit einer Mischung aus Alk. abs. und Aceton zu gleichen Teilen (Nicolle). Es ist gleichgültig, ob man die eine oder die andere von den beiden Substanzen anwendet. Zwar gibt Alkoholacetonlösung bessere Resultate als Chloroform, doch ist ihre Anwendung um vieles schwieriger.

Das ist der heikelste Moment des Verfahrens. Die Einwirkungsdauer darf kaum 1 oder 2 Sekunden betragen für Alkoholaceton, ein wenig mehr für Chloroform. Auf jeden Fall rate ich, das Präparat nach Gebrauch des Entfärbungsmittels zu waschen, zu trocknen und in Wasser mit dem Immersionsobjektiv zu untersuchen. Wenn das Präparat gut ausgefallen ist, so wird sich der Bakterienleib leicht bläulich-violett gefärbt, die Innenkörnchen hingegen stark dunkelviolett erweisen. Falls die Keime noch einheitliche Färbung zeigen, kann man

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

das Entfärbungsmittel ein zweites und auch ein drittes Mal einwirken lassen.

6) 30 Sekunden lang Kontrastfärbung mit 0,50-prom. wässeriger Vesuvinlösung. Diese Färbung läßt die Körnchen manchmal stärker hervortreten, oft jedoch schadet sie, indem sie vorher recht gut sichtbare Körnchen zum Verschwinden bringt. Daher könnte sie auch wegfallen.

Wenn die Sporenfärbung nicht notwendig ist, können auch No. 1 und 2 unterbleiben, und man kann ohne weiteres bei No. 3 beginnen.

Die Präparate werden mit den stärksten Vergrößerungen untersucht, z. B. mit homog. Immers., Obj. Kor. $^1/_{15}$ und Komp.-Ok. 8.

Die Bacillen erscheinen gelbbläulich gefärbt (oder blaßviolett, wenn die Vesuvinfärbung unterblieben ist), die Sporen lebhaft rot und die Innenkörnchen intensiv violettbraun.

Juli 1910.

Nachdruck verboten.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes der Chorea minor-Kranken [1]).

[Aus dem Institut für pathologische Anatomie der Königl. Universität Parma (Vorstand: Prof. Pietro Guizzetti).]

Von Dr. **Giuseppe Camisa,** Assistenten.

Bekanntlich haben die Untersuchungen der letzten 20 Jahre zu der Ueberzeugung geführt, daß die Chorea minor eine Infektionskrankheit ist. Die Autoren sind aber noch nicht über die Art des Erregers einig.

So hat Pianese (1) einen Bacillus isoliert, während Mircoli (2), Triboulet (3) (in 3 Fällen, und zwar in einem während des Lebens aus dem Blut), Avetrani (aus dem Blut während des Lebens), Guizzetti (4), Cesaris-Demel (5), Reichard (6), Tommasi-Crudeli (7), Cramer und Fabben (8) (in einem Fall) einen Staphylococcus und Hoppenheim Hoppe (9), Dana (10), Cesaris-Demel (in einem zweiten Fall), Beaton (11), Ailay Walter (12), Poynton und Paine (13), Poynton und Holmes (14) einen Diplococcus, und Wassermann und Mollkoff (15) (während des Lebens aus dem Blut), Ebert-Steinkopf, Preobrayenski (16), Waldsack (17) (in 2 Fällen während des Lebens aus dem Blut), Cramer und Fabben (in einem Fall) Streptokokken isolierten.

Ich habe nun auf Anregung von Herrn Prof. Guizzetti, dank der Freundlichkeit des Herrn Prof. Riva, welcher in die von ihm geleitete medizinische Universitätsklinik alle in der Provinz Parma auffindbaren Chorea minor-Kranken aufnahm und mir zur Verfügung stellte, in 9 Fällen systematisch Kulturen aus dem Blut angelegt. Ich werde über jeden kurz berichten. Es sei hier gleich erwähnt, daß bei allen Kranken die Milz normal war, und daß alle Fälle von Riva (18) mit

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl, Turin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

intravenösen Einspritzungen von Sublimat — meistens 0,005 täglich — behandelt wurden.

I. Fall. 14-jähriges Mädchen; wurde Anfang November 1909 von vorwiegend über die ganze linke Körperhälfte ausgebreiteten choreischen Bewegungen befallen. An der Herzspitze hörte man deutlich ein systolisches Geräusch, mit den Charakteren eines organischen Geräusches. Sonst war, abgesehen von den choreischen Bewegungen, nichts Anormales nachweisbar.

II. Fall. 10-jähriger Knabe; Rezidiv von Chorea, lokalisiert in den oberen Gliedmaßen. 1. Ton an der Herzspitze begleitet von einem Geräusch. Sonst nichts Bemerkbares.

III. Fall. 6-jähriges Kind mit schwerer allgemeiner Chorea. 1. Ton an der Herzspitze begleitet von Geräusch.

IV. Fall. 12-jähriges Mädchen; auf die Muskeln der rechten Schulter beschränkte choreische Bewegungen. 1. Ton an der Herzspitze begleitet von einem leichten Geräusch.

V. Fall. 12-jähriger Knabe; rechtsseitige Hemichorea. An der Herzspitze sind beide Töne deutlich hörbar; ihr Rhythmus ist unregelmäßig; der erste ist von einem ganz leichten, kaum hörbaren Geräusch gefolgt.

VI. Fall. 12-jähriges Mädchen; choreische Bewegungen der oberen Gliedmaßen und der Muskeln des Gesichtes. Der 1. Ton an der Herzspitze ist von einem Geräusch gefolgt, welches fast die ganze Systole einnimmt; 2. Ton ganz deutlich hörbar.

VII. Fall. 12-jähriger Knabe; linksseitige Hemichorea. 1. Ton an der Herzspitze von einem starken Geräusch begleitet.

VIII. Fall. 16-jähriges Mädchen; choreische Bewegung der rechten Oberextremität. Dem 1. Ton an der Herzspitze geht ein Geräusch voraus.

IX. Fall. 14-jähriges Mädchen; allgemeine Chorea. Systolisches Geräusch an der Herzspitze.

Ich habe aus dem Blute aller dieser Kranken mehrmals Kulturen angelegt. Zu denselben benutzte ich meistens von mir selbst hergestellte Pferdefleischbouillon mit Zusatz von Pepton (1 Proz.) oder von Glyzerin (5 Proz.). Nachdem ich meine Hände, die Haut des Patienten und eine Glasspritze gründlich sterilisiert hatte, entnahm ich aus der Armvene einige Kubikzentimeter Blut und verteilte je einen Tropfen davon auf mehrere, meistens 6—10, Erlenmeyersche, 200—300 ccm der Bouillon enthaltende Glaskolben, welche ich in einem Brutschrank bei 37° C stellte. Um eventuellen Irrtümern der Technik vorzubeugen, legte ich zu gleicher Zeit eine gleiche Anzahl von Kulturen aus dem Blute anderer Kranken an, bei welchen eine Bakteriämie auch nicht entfernt zu vermuten war. Zu diesen Kontrollkulturen dienten mir Fälle (25 im ganzen) von Anämie, Emphysem, chronischer Nephritis usw.: Bei allen war das Resultat ein negatives.

In der folgenden Tabelle habe ich die Resultate der Kulturen zusammengestellt, dabei jedoch die Kontrollkulturen, der Einfachheit halber, nicht angeführt.

Wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist, fiel der Kulturversuch in 6 Fällen positiv und in 3 negativ aus. In den Fällen mit positivem Resultat erfolgte die Entwickelung immer sehr langsam; erst nach 55—68-stündigem Verweilen im Thermostat bei 37° C fing die Bouillon an, sich zu trüben. Ferner fand in allen Fällen nur in einem Teil, meistens in weniger als der Hälfte der Gläser die Entwickelung statt.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle.

Fall, No.	Datum	Zahl der angelegten Kulturen	Positiv	Negativ
I	28. Nov. 1909	5	3	2
	5. Dez. 1909	7	4	3
	22. „ 1909	7	3	4
	28. „ 1909	7	0	7
II	31. „ 1909	6	3	3
	3. Jan. 1910	8	5	3
	10. „ 1910	7	4	3
	18. „ 1910	7	0	7
III	2. „ 1910	8	5	3
	14. „ 1910	7	3	4
	28. „ 1910	7	0	7
IV	21. März 1910	7	0	7
	25. „ 1910	8	0	8
V	3. „ 1910	10	4	6
	12. „ 1910	10	3	7
	18. „ 1910	9	2	7
	30. „ 1910	9	0	9
VI	16. „ 1910	10	0	10
	20. „ 1910	7	0	7
VII	28. „ 1910	12	5	7
	12. April 1910	8	3	5
	18. „ 1910	12	0	12
VIII	3. „ 1910	10	0	10
	9. „ 1910	10	0	10
IX	11. Mai 1910	10	4	6
	18. „ 1910	10	3	7
	25. „ 1910	10	0	10

Nachdem die ersten Kulturen angelegt worden waren, wurden, wie erwähnt, die Patienten von Herrn Prof. Riva mit intravenösen Einspritzungen von Sublimat behandelt, infolge von welchen eine rasche und progressive Besserung eintrat. Es wurden somit bei jedem Patienten einige Kulturen vor der ersten Einspritzung und die übrigen während der Behandlung angelegt und dabei beobachtet, daß nach den Einspritzungen die Zahl der positiv ausfallenden Kulturen rasch abnahm, bis sie schließlich alle negativ ausfielen. Dies geschah zu einer Zeit, wo bereits eine deutliche Besserung, aber noch keine vollständige Heilung eingetreten war, indem noch, wenn auch sehr schwache, jedoch noch wahrnehmbare choreische Bewegungen weiter bestanden.

Was nun die Art der Kulturen anbelangt, so handelte es sich bei allen um einen und denselben Mikroorganismus.

Morphologische Charaktere. Der Keim ist ein runder, ziemlich kleiner kapselloser Coccus, welcher in Glyzerinagar bei 37° C ungefähr in 30 Stunden seine vollständige Entwickelung erreicht. Er ist unbeweglich, wie ich durch äußerst zahlreiche Untersuchungen im hängenden Tropfen mit Sicherheit feststellen konnte; er weist aber die Brownschen Bewegungen auf. Er läßt sich nach dem Gramschen Verfahren, durch die Loefflersche Lösung und durch Karbolfuchsin gut färben. Ich konnte keine Geißeln nachweisen. Wenn man aus den Bouillonkulturen mikroskopische Präparate herstellt, kann man S-förmige Ketten

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

aus 5—8 Gliedern, ähnlich wie beim Streptococcus pyogenes, beobachten. In den aus Agarkulturen angefertigten Präparaten sieht man nur Ketten aus 3—4 Elementen. Diese sind in beiden Fällen nicht voneinander gleich weit entfernt, sondern zu zwei und zwei angeordnet, so daß man, besonders bei den Präparaten aus Agarkulturen, meinen würde, man hätte es mit einer kurzen Varietät eines Diplostreptococcus zu tun. Der Coccus weist, je nach dem Alter der Kultur und der Art des Kulturbodens, verschiedene Größe auf, wie es übrigens auch sonst bei Keimen oft der Fall ist. So ist der Coccus, wenn man Präparate aus jungen Kulturen aus dem Krankenblut untersucht, klein und ganz rund, wenn man ihn hingegen nach mehreren Agarpassagen untersucht, erscheint er fast auf das doppelte vergrößert und zuweilen länglich; hier ist es aber nicht ausgeschlossen, daß es sich um Teilungsformen handelt. Auch die Kolonieen selbst neigen dazu, größere Dimensionen anzunehmen. Diese Aenderungen habe ich besonders in den Fällen III und V beobachtet. Das Temperaturoptimum für die Entwickelung ist 37° C; der Keim entwickelt sich aber auch, obwohl langsamer, bei Zimmertemperatur (etwa 18—20° C).

Kulturelle Eigenschaften. Gelatinestichkulturen entwickeln sich bei 18—20° C langsam; erst nach 4—5 Tagen beobachtet man zahlreiche, rundliche, graue, kleine, ungefähr stecknadelkopfgroße Kolonieen längs dem Einstichkanal. Die Gelatine wird selbst nach mehreren Wochen nicht verflüssigt.

Auf einfachem Agar, auf Glyzerinagar und auf Glykoseagar geschieht die Entwickelung in derselben Weise. In schrägen Röhrchen geschieht die Entwickelung ziemlich rasch: Nach 18—24 Stunden beobachtet man kleine, stecknadelkopfbreite, runde, durchscheinende, graue Kolonieen, mit deutlichen, regelmäßigen und kontinuierlichen Umrissen, welche an die Kolonieen der gewöhnlichen Eiterstreptokokken erinnern, aber etwas größer sind. Wenn einige Kolonieen aneinander stoßen, verschmelzen sie sich; wenn zwei zusammenfließen, nehmen sie die Form einer 8 an. Wenn man sie unter geringer Vergrößerung untersucht, sieht man im Zentrum eine körnige gleichmäßige Masse mit scharfen, fast steilen Rändern. Das Kondenswasser ist etwas trübe, ohne Niederschlag. Bei Einstichkulturen in einfachem Agar und in Glykoseagar beobachtet man nach 24 Stunden, in der ganzen Länge des Einstichkanals, kleine Kolonieen, ohne Gasentwickelung.

Auf geronnenem Pferdeblutserum entwickelt sich der Keim gut; es entstehen in 24 Stunden kleine, rundliche, etwas erhabene Kolonieen, welche das Aussehen und die Charaktere der Agarkolonieen zeigen.

Die Kulturen auf Serumagar weisen nichts Besonderes auf. Auf Kartoffeln ist die Entwickelung eine unsichere oder unvollkommene; auch nach mehreren Tagen tritt kein Rasen auf, und wenn man den Nährboden abschabt, um Präparate herzustellen, gelingt es nicht, solche zu färben.

Die Bouillonkulturen entwickeln sich in verschiedener Zeit, je nachdem der Keim direkt aus dem Krankenblut oder aus alten Kulturen stammt. So beobachtet man im ersten Fall erst nach 62—65 Stunden eine Entwickelung; wenn hingegen von Agarkulturen auf Nährbouillon verimpft wird, beobachtet man nach ungefähr 24 Stunden eine völlige Entwickelung. Dies ist darauf zurückzuführen, daß sich der Mikroorganismus den künstlichen Kulturböden angepaßt hat. Die Bouillon wird gleichmäßig getrübt, es bildet sich kein Häutchen auf der Oberfläche und kein Niederschlag auf dem Grunde; wenn man jedoch die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bouillon 12—15 Stunden im Brutschrank stehen läßt, wird sie sehr trübe und es bildet sich auf dem Grunde ein ziemlich reichlicher weißer Niederschlag. Die Bouillon nimmt nie einen unangenehmen Geruch an. Lange aufbewahrt, bleibt sie trübe. Milch wird nicht koaguliert; nach einigen Tagen beobachtet man allerdings ein ganz schwaches Gerinnsel mit einer ganz dünnen Serumschicht an der Oberfläche; diese Erscheinung ist aber unkonstant und unsicher.

Es findet keine Indolbildung statt: Zur Untersuchung hierauf habe ich einfaches Peptonwasser (Wasser 100 + Pepton 1 + Kochsalz 0,5) und solches mit Zusatz von Glykose oder Mannit (2 Proz.) benutzt. Sowohl bei Untersuchung mit Schwefelsäure allein wie bei Zusatz von Kaliumnitrit war das Resultat stets negativ.

Untersuchung auf Gärungsvermögen: Die Kulturen in Agar und Laktose (5 Proz.) mit Lackmustinktur (Wiertzsches Verfahren) zeigen nach einigen Tagen, im Vergleich zu anderen, ebenfalls im Thermostat aufbewahrten Röhren, eine Rosanuance auf. Es fand keine Gasentwickelung statt.

Peptonwasser mit Zusatz von Laktose und Phenolphthalein (Abbasche Methode) nimmt schwach an Farbe ab.

Peptonwasser mit Laktose (2 Proz.) färbt nach einigen Tagen Lackmuspapier rot.

Man kann also sagen, daß Laktose leicht vergärt wird.

Untersuchung auf Inversion der Saccharose: Ich habe 2 Lösungen von Zucker in Peptonwasser angewendet, nämlich eine 2- und eine 5-prozentige; sowohl durch die Nylandersche wie durch die Fehlingsche Lösung konnte ich kein Inversionsvermögen nachweisen.

Gefärbte Nährböden: Ich habe gefärbte Nährgelatine und gefärbten Nähragar (gefärbt durch die Nöggerathsche Methode und durch Fuchsin [nach Gasser]) angewendet. Um eventuellen Fehlern in der Technik vorzubeugen, habe ich, nachdem ich den Agar- und Gelatineröhren den sterilisierten Farbstoff zugesetzt hatte, die Röhren mehrere Tage hindurch im Thermostaten bei 37° stehen gelassen. Ich konnte somit die sicher sterilen Röhren, in welchen der Farbstoff nicht entfärbt war, auswählen und benutzen. In den besäten Röhren geschah eine leichte Entfärbung bis dahin, wo die Nadel eingestochen worden war.

Entwickelung von Geruch: Weder in flüssigen noch auf festen Nährböden entwickelt sich unangenehmer Geruch.

Pigmentbildung: Der Urin erzeugt, selbst in lange aufbewahrten Kulturen, kein besonderes Pigment.

Tierversuche: Ich habe bis jetzt wenige Tierversuche ausgeführt, d. h. 6 kleinen Kaninchen, 4 Meerschweinchen und 2 Hündchen eine 48 Stunden alte Kultur unter die Haut, in das Peritoneum, in die Randvene des Ohres (Kaninchen), in die Drosselvene (Meerschweinchen) und die V. cruralis (Hündchen) eingeimpft. Die höchste Dosis, welche ich anwendete, war $^1/_2$ ccm der Bouillonkultur bei 700 g schweren Kaninchen, $^1/_2$ ccm bei den Hündchen und $^1/_4$ ccm bei erwachsenen Meerschweinchen. Diese Versuche sind vollständig negativ ausgefallen, nur die intravenös inokulierten Kaninchen verloren die Freßlust, welche sich jedoch nach 2 Tagen wieder einstellte. Ich konnte bei keinem Tier ungeordnete und choreische Bewegungen beobachten.

Untersuchung auf Agglutinationsvermögen: Es wurden von mehreren Autoren Versuche über die Agglutination der Strepto-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kokken besonders bei von diesen Mikroorganismen hervorgerufenen Infektionskrankheiten ausgeführt, und besonders wurde dieses Verfahren zur Bestimmung der Spezifizität eines Keimes herangezogen. So sind zahlreiche Arbeiten über die Agglutination der bei Scharlach isolierten Streptokokken durch Serum Scharlachkranker erschienen. Es seien diesbezüglich nur die Untersuchungen von Moser und Pirquet (19), George H. Weaver (20), Zelenski (21), Dopter (22), Dedot (23), Fischer (24) usw. erwähnt. Leider stimmen die Resultate der verschiedenen Autoren nicht miteinander überein.

Ich habe bei meinen Agglutinationsversuchen die Technik angewendet, nach welcher man gewöhnlich die Serodiagnose des Typhus ausführt, aber dabei der makroskopischen Reaktion den Vorzug gegeben, weil bei einem Streptococcus mit kurzen Ketten die mikroskopische Reaktion nicht so deutlich und so sicher sein kann, wie bei vereinzelten Bacillen, z. B. beim Typhusbacillus. Ich verimpfte aus Agarkulturen auf Bouillon und benutzte diese Kultur nach 12—15-stündigem Verweilen im Thermostat. Nach dieser Zeitfrist erfolgt die Agglutination bei immer geringeren Verdünnungen: ungefähr 1:10. Die Beobachtungen wurden nach 12 Stunden gemacht; dabei wurde die Reihe von Reagenzgläsern im Thermostat bei 37° C gehalten. Wenn ich makroskopisch eine Agglutination beobachtete, kontrollierte ich sie stets unter dem Mikroskop.

Bei diesen Versuchen habe ich untersucht:

1) Ob der von mir aus dem Blute von Choreakranken isolierte Streptococcus durch das Serum gesunder oder solcher Individuen agglutiniert wurde, welche keine Infektionskrankheiten hatten. Hierbei habe ich auch die entfernte Anamnese in Betracht gezogen.

2) Ob der genannte Streptococcus durch das Blutserum Choreakranker agglutiniert wurde.

3) Ob er durch das Serum von Kranken mit Infektionskrankheiten agglutiniert wurde.

4) Ob die anderen, aus Kranken anderer Art isolierten Streptokokken (Streptococcus pyogenes) durch das Serum Gesunder, durch dasjenige Choreakranker oder durch das von Kranken mit Infektionskrankheiten anderer Art agglutiniert wurde.

Um die erste Frage zu beantworten, habe ich die Agglutinationsprobe bei 6 Individuen ausgeführt, welche, obwohl sie in der medizinischen Klinik im Bett lagen, als sozusagen gesund betrachtet werden konnten. Die Agglutination fand in 4 Fällen bei einer Verdünnung von 1:20 und in 2 Fällen bei einer solchen von 1:30 statt.

Mit Serum Choreakranker habe ich in 4 Fällen Agglutinationsversuche angestellt und dabei folgende Resultate erhalten:

Fall I (der erste der Blutkultur). Ich führte die Agglutinationsprobe am 8. Dezember 1909 aus, d. h. ungefähr 1 Monat nach dem Beginn der Krankheit, zu einer Zeit, wo Patient anfing zu bessern. Die Agglutination war vollständig bei 1:20, partiell bei 1:30, negativ bei 1:40. Ich habe in den folgenden Tagen die Probe mehrmals wiederholt und dabei keine nennenswerte Verschiedenheiten beobachtet.

Fall II (der dritte der Blutkultur). Ich führte die Agglutinationsprobe am 13. Januar 1910, 15 Tage nach dem Krankheitsbeginn aus. Zu gleicher Zeit stellte ich Versuche mit dem Streptococcus pyogenes und mit dem aus dem I. Fall isolierten Streptococcus an. Die Resultate waren folgende:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mit dem eigenen Streptococcus	Mit dem Streptococcus des I. Falles	Mit dem Streptococcus pyogenes
1:10 vollständig	1:10 vollständig	1:10 vollständig
1:20 „	1:20 „	1:20 „
1:30 „	1:30 „	1:30 „
1:40 „	1:40 „	1:40 sichtbar
1:50 „	1:50 „	1:50 negativ
1:60 „	1:60 sichtbar	1:60 „
1:70 sichtbar	1:70 negativ	1:70 „
1:80 negativ	1:80 „	1:80 „

Ich wiederholte am 14., 15. und 18. Januar die Probe und erhielt dieselben Resultate. Gegen Ende des Monats zeigte das betreffende Kind, welches mit intravenösen Einspritzungen von Sublimat behandelt wurde, eine deutliche Besserung; ich wiederholte am 24. Januar die Agglutinationsprobe und fand, daß die Agglutination bei allen dreien vorher angewendeten Keimen nur bei der Verdünnung 1 : 30 sichtbar war.

Fall III (der vierte positive der Blutkultur). Patient wurde 8 Tage nach Beginn der Krankheit in die Klinik aufgenommen. Ich legte sofort Kulturen aus dem Blute an, und nachdem ich aus demselben einen Streptococcus isoliert hatte, führte ich Agglutinationsversuche aus und erhielt dabei folgende Resultate:

Verdünnung	Agglutination mit dem			
	aus dem betreffenden Fall isolierten Streptococcus	Streptococcus des I. Falles	Streptococcus des II. Falles	Streptococcus pyogenes
1:10	vollständig	vollständig	vollständig	vollständig
1:20	„	„	„	„
1:30	„	„	„	„
1:40	„	„	„	„
1:50	„	„	„	sichtbar
1:60	„	„	„	negativ
1:70	„	„	„	„
1:80	sichtbar	sichtbar	„	„
1:90	negativ	negativ	sichtbar	„
1:100	„	„	negativ	„

Ich wiederholte an den folgenden Tagen mehrmals die Probe und erhielt mehr oder minder dieselben Resultate; ich sage „mehr oder minder“, weil das Agglutinationsvermögen eines Serums bei einem und demselben Kranken aus verschiedenen Umständen von einem Tage zum anderen Schwankungen aufweist. In meinem Fall muß man auch berücksichtigen, daß ich Bouillonkultur anwendete, welche, da sie jedesmal frisch angelegt werden mußte, eventuell eine größere oder kleinere Menge von Keimen enthalten konnte, so daß man logischerweise auch die Möglichkeit von Aenderungen der Verdünnung annehmen muß.

Ich wiederholte die Probe als die Patientin infolge einiger intravenöser Sublimateinspritzungen sehr gebessert war und erhielt mit allen 4 Streptokokken nur bei einer Verdünnung von 1 : 30 eine Agglutination.

Fall III (der 5. mit positiv ausgefallener Kultur aus dem Blute). Pat. war seit mehreren Monaten krank. Ich führte Agglutinationsproben mit dem aus der Pat. selbst isolierten Streptococcus, mit denjenigen der Fälle I, II und III, und mit dem Streptococcus pyogenes aus, und beobachtete, daß die Reaktion mit allen Keimen bei einer Verdünnung von nicht mehr als 1 : 30 positiv ausfiel.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es blieb mir nun übrig, festzustellen, ob der von mir aus den Choreakranken isolierte Streptococcus durch das Serum von Kranken mit Infektionskrankheiten agglutiniert wurde. Zuerst stellte ich Versuche mit dem Serum von 4 schweren Typhusfällen an, und beobachtete, daß mit dem Streptococcus des Choreakranken die Agglutination bei einer viel größeren Verdünnung des Serums stattfand als bei den Chorea minor-Kranken. In 2 Fällen war sie bis zu der Verdünnung 1:150 und in den beiden anderen bis zu 1:180 positiv. Ich muß jedoch hervorheben, daß die Agglutination des Typhusbacillus in den beiden ersten Fällen jenseits einer Verdünnung von 1:300 und in den beiden anderen von 1:400 erfolgte.

Bei 4 Pneumonikern geschah die Agglutination mit dem Streptococcus der Choreakranken ungefähr in demselben Verhältnis wie bei dem Strept. pyogenes, d. h. in keinem der 4 Fälle ging die Verdünnung unter 1:40 herab.

In 2 Fällen von Pyothorax, aus welchen ich den Streptococcus pyogenes isolierte, habe ich mehrere Tage hintereinander die Agglutination mit dem Streptococcus pyogenes bei 1:50, und mit dem Streptococcus der Choreakranken bei 1:45 erhalten.

Ich habe auch bei einem Kranken mit akutem Gelenkrheumatismus und mehrtägigem, kontinuierlichem, 40° hohem Fieber Versuche angestellt, d. h. die Serumreaktion mit dem aus dem Blute der Choreakranken isolierten Streptococcus und mit verschiedenen Eiterstreptokokken, welche ich aus Kranken mit Puerperalseptikämieen, Pyämieen, schweren Phlegmonen usw. isoliert hatte, ausgeführt. Ich bezweckte damit zu untersuchen, ob eine für einen oder mehrere dieser Streptokokken, und besonders für denjenigen der Choreakranken spezifische Agglutination nachweisbar war, da bekanntlich zwischen der infektiösen Chorea und dem Gelenkrheumatismus Beziehungen bestehen. Das Serum dieses Kranken zeigte aber für keinen der Streptokokken ein spezifisches Agglutinationsvermögen, da alle bei ungefähr 1:40 agglutiniert wurden.

Aus dem bisher über die Agglutination Gesagten geht hervor:

1) daß in 2 Fällen von Chorea minor das Serum auf dem Höhepunkt der Krankheit mit dem aus dem Blute der Kranken selbst und anderer Choreakranken isolierten Streptococcus eine stärkere Agglutination gezeigt hat, als bei zahlreichen anderen Kranken und als mit dem Streptococcus pyogenes;

2) daß mit dem Heilen der Chorea die Agglutination mit allen angewendeten Streptokokken dieselbe Stärke aufwies;

3) daß jedoch mit Serum Typhuskranker die Agglutination noch in höherem Maße stattfindet.

* * *

Wenn wir nun die Resultate meiner Untersuchungen kurz zusammenfassen wollen, so sehen wir, daß ich unter 9 Fällen von Chorea minor in 6 aus dem Venenblut einen Diplostreptococcus mit kurzen Ketten isoliert habe, dessen Zahl, in dem Maße wie die Krankheit unter der Behandlung mit intravenösen Sublimateinspritzungen sich besserte und schließlich heilte, immer geringer wurde, bis der Keim am Ende einige Zeit vor dem völligen Auflösen der choreischen Bewegungen gänzlich aus dem Blute verschwand. Dieser Diplostreptococcus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zeigte in allen 5 Fällen konstante morphologische und kulturelle Charaktere, so daß man annehmen muß, daß es sich um eine und dieselbe Art handelt. Dieser Keim wird durch das während der Höhe der Krankheit entnommene Blutserum der Choreakranken in einem nicht sehr hohen, jedoch nicht zu vernachlässigenden Maße, und jedenfalls in höherem Maße agglutiniert, als die gewöhnlichen Eiterstreptokokken. In dem Maße, wie die Krankheit sich der Heilung näherte, wurde das Agglutinationsvermögen des Serums der Choreakranken immer schwächer, bis es schließlich verschwand. Die Agglutination erwies sich jedoch nicht als eine absolut spezifische Erscheinung, indem sie auch mit dem Serum Typhuskranker stattfand.

Die von mir ausgeführten Versuche von Verimpfung auf Tiere fielen negativ aus; diese Tatsache hat aber, bei der geringen Zahl dieser Versuche, keinen großen Wert.

Auf Grund aller dieser Beobachtungen glaube ich, bei meinen Kranken das Auftreten der Chorea minor auf den genannten Streptococcus zurückführen zu müssen, und vermuten zu dürfen, daß in den Fällen, wo die aus dem Blute angelegte Kultur negativ ausfiel, der Keim bereits aus dem Blute verschwunden war und sich im Nervengewebe des cerebrospinalen Systems schon festgesetzt und in demselben jene entzündlichen Erscheinungen hervorgerufen hatte, welche vor mehreren Jahren entdeckt (Nauwerck, Pianese, Guizzetti, Cesaris-Demel, Reichardt u. a. m.) und später wieder von Guizzetti und mir in zwei Fällen von tödlicher Chorea nachgewiesen wurden, die wir bei der 6. Versammlung der italienischen Pathologen (Modena 1909) mitgeteilt haben. Dabei will ich nicht die Möglichkeit in Abrede stellen, daß in anderen Fällen die Chorea minor durch andere Keimarten (Staphylokokken) hervorgerufen werden kann.

Literatur.

1) Pianese, La natura infettiva della corea del Sydenham. Neapel 1893.
2) Mircoli, Gazz. d. Osped. e d. Clin. 1891.
3) Triboulet, Rev. mens. des maladies de l'enfance. 1891.
4) Guizzetti, Riforma medica. 1893; ibid. 1899; Riv. sperim. di freniatria. 1901.
5) Cesaris-Demel, Mem. della R. Accad. d. Sc. 1898.
6) Reichardt, Arch. f. klin. Med. Bd. 72. 1902.
7) Tommasi-Crudeli, Riv. sper. di freniatria. 1908.
8) Cramer u. Fabben, Monatsschr. f. Psych. und Neurol. Bd. 18. 1906.
9) Oppenheim u. Hoppe, Arch. f. Psych. Bd. 25.
10) Dana, Brain 1890.
11) Beaton, zit. von Poynton u. Paine.
12) Ailey Walter, zit. von Poynton u. Paine.
13) Poynton and Paine, The Lancet. 1900; ibid. 1903.
14) Poynton u. Holmes, The Lancet. 1906.
15) Wassermann u. Malkoff, Berl. klin. Wochenschr. 1899.
16) Preobrayenski, Neurol. Centralbl. 1902.
17) Waldsack, Beitr. z. klin. Med. 1904.
18) Riva, La clin. med. italiana. 1910.
19) Moser u. Pirquet, Centralbl. f. Bakt. Bd. 34. 1903.
20) George H. Weaver, Journ. of inf. Dis. Vol. 1. 1904.
21) Zelenski, Wien. klin. Wochenschr. 1904.
22) Popter, Soc. Biol. T. 57. 1907.
23) Dedot, Compt. rend. Soc. biol. T. 57. 1904.
24) Fischer, Centralbl. f. Bakt. Bd. 28. 1904.

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Ueber die Virulenz des Pneumococcus und Streptococcus.

Experimentelle Untersuchungen.

[Aus dem Hygienischen Institut der Kgl. Universität zu Palermo (Direktor: Prof. L. Manfredi).]

Von Dr. **E. Leone Lo Monaco,** Assistenten.

. . . . „Es gibt keine absolute, sondern immer nur eine relative Virulenz, mit anderen Worten: beim Zustandekommen einer Infektion sind stets zwei gleichberechtigte Komponenten beteiligt, die Empfänglichkeit des Makroorganismus und besondere Eigenschaften der betreffenden Mikrobien, welche dieselben befähigen, in einem bestimmten Tierkörper ihren Lebensprozeß fortzusetzen."

So schreibt Pfeiffer in seinen gelehrten Untersuchungen zur Theorie der Virulenz[1]).

Die sorgfältigen Untersuchungen hervorragender Bakteriologen, namentlich von Metchnikoff, Bordet, Ehrlich etc., haben uns angegeben, über welche Mittel der tierische Organismus verfügt, um sich gegen die eindringenden Krankheitserreger zu verteidigen; ja auf den Versuchen der drei letztgenannten Forscher gipfelt der ganze Mechanismus der Bakterienimmunität. Und während wir so durch die Forschungen Pfeiffers erfuhren, daß in dem Blut immunisierter Tiere sich eine spezifische Substanz, das Bakteriolysin, befindet, welches befähigt ist, das entsprechende Bakterium zu vernichten, wies Bordet nach, daß das Bakteriolysin aus einer thermolabilen (Alexin von Buchner, Cytase von Metchnikoff, Komplement von Ehrlich) und einer thermostabilen Substanz (Substance sensibilisatrice von Bordet, Substance fixatrice von Metchnikoff, Ambozeptor oder Zwischenkörper von Ehrlich) besteht. Schließlich gab Ehrlich die Erklärung der Art und Weise, wie die Bakteriolyse erfolgt: Der Ambozeptor, Rezeptor dritter Ordnung heftet sich mittelst der bakteriophilen, haptophoren Gruppe an das Bakterium. Nach erfolgter Bindung, und erst dann ist es dem Alexin möglich, mit seinem zymophoren Teil die Bakterienzelle anzugreifen und aufzulösen.

Indessen hat sich in den letzten Jahren eine große Zahl von Beobachtungen angehäuft, durch die es erwiesen scheint, daß bei einigen durch Bakterien mit Endotoxinen hervorgerufenen Infektionen die Immunitätserscheinungen sich nicht in der von Ehrlich gewollten Weise abspielen. Nach diesen Untersuchungen wird der Organismus von den Bakterien, die ihn invadiert haben, nicht durch die auflösende Wirkung des Komplementes, sondern durch einen sehr lebhaften Phagocytoseprozeß befreit, der durch jene speziellen Stoffe bedingt wird, welche dem Serum den immunisierenden Wert verleihen, der ihm eigen ist.

Es entstehen so zwei Schulen, die erste, ältere läuft aus in die Arbeiten von Metchnikoff, und nimmt an, daß die Wirkung der genannten spezifischen Stoffe sich auf die Leukocyten geltend mache, indem sie deren phagocytäre Tätigkeit anregt; daher der Name Stimuline, der denselben gegeben wurde.

1) Pfeiffer, Festschr. z. 60. Geburtstag von R. Koch. Jena 1903.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die zweite, die eine bedeutend größere Zahl von Forschern in sich vereinigt, nimmt dagegen an, daß die genannten Stoffe nur auf die Bakterien wirken, welche nach dieser Vorbereitung geeignet würden, phagocytiert zu werden.

Diese neue Auffassung der Wirkung einiger Sera beginnt mit den Arbeiten von Denys und Leclef, Marchand und Meunes, auf die zahlreiche andere folgen (Sawtschenko, Gruber und Futaki u. a. m.).

Den Stoffen, welche die Bakterien zur Phagocytose vorbereiten, haben Wright und Douglas den Namen Opsonine gegeben, und da sie sie auch im normalen Blut antrafen, nahmen sie an, daß die Immunisierungsvorgänge nichts weiter tun, als wie bei anderen Antikörpern (Antitoxine, Agglutinine, Bakteriolysine) ihre Menge zu vermehren und ihre spezifischen Eigenschaften zu steigern.

Neufeld und seine Schule (Rimpau, Töpfer, Hüne) haben sich mit der Wirkungsweise verschiedener Immunsera, namentlich derjenigen gegen den Pneumococcus und Streptococcus, beschäftigt. Dabei sind sie zu dem Schlusse gekommen, daß die genannten Sera dadurch wirken, daß sie besondere Stoffe, Bakteriotropine, enthalten, welche eine analoge Wirkung, wie die Opsonine, entfalten, nämlich die entsprechenden Bakterien der Verdauungswirkung der Phagocyten zugänglich machen. Nach Wright wären Opsonine und Bakteriotropine dasselbe, während nach Neufeld und Hüne die Bakteriotropine weder mit den Opsoninen, noch mit den Bakteriolysinen identifizierbar sind, da ein Serum, wie das Antityphusserum, gleichzeitig bakteriolytisch und bakteriotrop sein oder sich einer Eigenschaft ohne die andere erfreuen kann.

Aus diesem kurzen Hinweis ergibt sich, daß bei dem Mechanismus, mit dem sich die Immunitätserscheinungen abspielen, die Hauptrolle den Stoffen zukommt (Ambozeptoren oder Bakteriotropinen, je nach den Fällen), welche durch Wirkung auf die entsprechenden spezifischen Bakterien in ihnen jenen speziellen Zustand bedingen, der sie für die Auflösung oder Phagocytose geeignet macht.

Infolgedessen kommt es unter dem Gesichtspunkt, unter dem die Virulenz betrachtet werden muß, nämlich unter dem der Beziehung zwischen speziellen Eigenschaften der Bakterien und Empfänglichkeit des Organismus, gar nicht weiter darauf an, ob die Vernichtung der Bakterien durch das Komplement oder durch die Phagocyten erfolgt. Die Vernichtung stellt die Endphase des Abwehrprozesses dar, welche absolut nicht stattfinden kann, wenn die Bakterien nicht zuvor sensibilisiert werden und umgekehrt unabwendbar eintritt, wenn die Sensibilisierung stattgefunden hat.

Es können demnach das Alexin und die Phagocyten, welche sich im normalen Blutserum befinden, beiseite gesetzt werden, wodurch der Kampf zwischen Makro- und Mikroorganismus auf bescheidenere Proportionen zurückgeführt wird, nämlich auf den Kampf zwischen dem oder den sensibilisierenden Stoffen und der Bakterie. Auf diese Weise beschränkt sich das Problem der Virulenz auf die Untersuchung, welchen Einfluß die immunisierenden Stoffe auf die spezifischen Bakterien entfalten, und umgekehrt, welche Wirkung die Bakterien auf die affinen immunisierenden Stoffe ausüben.

Nach diesem Gedankengang sind die Untersuchungen Pfeiffers und Friedbergers über den Vibrio cholerae und den Typhusbacillus,

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Wassermanns und Pettersons über den Typhusbacillus, Strongs und Meinicke-Jaffé-Flemmings über den Choleravibrio geführt worden.

Wir hielten es für wichtig, weitere Untersuchungen mit dem Pneumococcus und Streptococcus anzustellen, namentlich um zu sehen, ob, angesichts des differenten Immunitätsmechanismus gegen diese beiden Bakterien, sich von den durch die eben zitierten Autoren für den Typhus und die Cholera ins Licht gerückten abweichende Erscheinungen nachweisen ließen.

Die Untersuchungen wurden in zwei Teile eingeteilt; in dem ersten wurden die Aenderungen studiert, welche der Pneumococcus und Streptococcus durch die entsprechenden Immunsera in ihren morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften erleiden; im zweiten wurde festzustellen versucht, welche Aenderungen in den Immunseris infolge des Kontaktes mit den respektiven pathogenen Keimen eintreten.

Erster Teil.

Einfluß der Immunsera auf den Streptococcus und Pneumococcus.

Es liegen darüber zahlreiche Beobachtungen vor, die aber nicht alle neueren Datums sind und häufig in Widerspruch miteinander stehen.

So finden in bezug auf den Pneumococcus einige Autoren, daß das Immunserum auf denselben eine bakterizide Wirkung hat [Krause und Pansini[1]), Arkaroff[2])]; andere, daß es eine abschwächende Wirkung besitzt [Roger[3])]. Daher die beiden Theorieen von der bakteriziden Wirkung und von der abschwächenden Wirkung des Blutserums.

Unter den Anhängern der antitoxischen Theorie [Foà und seine Schule[4]), G. und F. Klemperer[5]), Behring und Nissen[6]), Mosny[7])] haben einige (Klemperer, Behring) beobachtet, daß das Serum sich gut zur Entwickelung des Keimes eignet und seine Virulenz nicht modifiziert, während andere (Mosny etc.) gesehen haben, daß in dem Immunserum der Pneumococcus zwar nur sehr kümmerlich wächst, aber lange seine Virulenz unverändert bewahrt. Issaeff[8]) endlich leugnet sowohl die abschwächende wie die antitoxische Wirkung, und nimmt nur an, daß im Immunserum der Pneumococcus sich weniger reichlich entwickelt.

In bezug auf den Streptococcus bemerken Charrin und Roger[9]), daß er im Serum geimpfter Kaninchen abgeschwächt wird, während Mironoff[10]) gefunden hat, daß darin der Keim ziemlich gut vegetiert und seine Virulenz nicht von derjenigen der Kulturen in Normalserum abweicht.

---

1) Krause und Pansini, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1882. p. 279.
2) Arkaroff, Archiv. de méd. expériment. 1882. No. 4.
3) Roger, Rev. génér. d. Sciences. 1891. No. 12.
4) Foà e Scabia, Gazzetta med. di Torino. 1892. No. 13. 14. 15.
5) Klemperer, G. u. F., Berlin. klin. Wochenschr. 1891. No. 12.
6) Behring u. Nissen, zit. bei Issaeff.
7) Mosny, Archiv. de méd. expériment. 1892. p. 194.
8) Issaeff, Annal. de l'Instit. Pasteur. T. 7. p. 260.
9) Charrin et Roger, Semaine méd. 1890. p. 397.
10) Mironoff, Archiv. de méd. expériment. 1893. p. 441.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bordet[1]) berichtet, daß im Marmorekschen Serum der Streptococcus sich weder sehr rasch noch sehr reichlich entwickelt; dasselbe Verhalten beobachtete er jedoch im normalen Pferdeserum. Besredka[2]) findet, daß das Antistreptokokkenserum keinerlei direkte Wirkung auf den Streptococcus ausübt.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit den Pneumokokken- und Streptokokkenstämmen, die zu meiner Verfügung standen, lege ich gesondert dar.

I. Versuche mit Pneumococcus.

Der bei diesen Untersuchungen verwendete Diplococcus lanceolatus stammte aus dem Expektorat eines Pneumonitikers am 5. Tage der Krankheit. Durch verschiedene Durchführungen durch das Peritoneum von Kaninchen stieg seine Virulenz von 0,25 ccm Bouillonkultur von 24 Stunden auf 1000 g Kaninchen auf $^1/_{20}$ Normaltropfen, d. h. $^1/_{400}$ ccm. Diese Dosis tötete das Tier in 24 Stunden. Um dann im Bedürfnisfalle frische Pneumokokkenkulturen von konstanter und bekannter Virulenz zu haben, verwendeten wir die Methode der Aufbewahrung des genannten Keimes auf Seidenfäden. Mit einem oder zwei dieser Fäden, die im geeigneten Moment in eine Röhre mit steriler Bouillon eingelegt wurden, stand nach einem 24-stündigen Aufenthalt bei 37° eine reine Pneumokokkenkultur von bekanntem Infektionsvermögen zu unserer Verfügung.

Was die aktiven Sera gegen den Diplococcus anbelangt, so bedienten wir uns aus Gründen, die wir weiter unten darlegen werden, des Serums vom geimpften Kaninchen und Esel. Von diesen wurde der erste von uns erhalten; für das zweite verwendeten wir das Serum Pane, hergestellt im Istituto Sieroterapico von Neapel, das, wie bekannt, bei den Kaninchen eine bemerkenswerte immunisierende Wirkung entfaltet.

Herstellung des Kaninchenimmunserums. 6 Kaninchen, vom Durchschnittsgewicht von 2000 g, werden nach dem Verfahren von Neufeld[3]) immunisiert. Zunächst werden einem jeden derselben 5 ccm einer 48-stündigen, durch halbstündiges Erwärmen im Wasserbad auf 58° C abgetöteten, virulenten Diplokokkenbouillonkultur peritoneal eingeimpft. Nachdem das Gewicht wieder normal geworden (nach ca. 10 Tagen), wird auf demselben Wege eine zweite Einimpfung mit 10 ccm einer abgetöteten Bouillonkultur gemacht. Eines der Kaninchen zeigt am 2. Tage nach dieser letzten Injektion eine Lähmung des ganzen Hinterkörpers, starke Temperaturerhöhung, und geht am 8. Tage unter starker Abmagerung ein. Die übrigen 5 magern zuerst ab und zeigen Fiebertemperatur, nach 13 Tagen aber haben sie das ursprüngliche Körpergewicht wiedererlangt und erfahren je eine intraperitoneale Injektion von 5 Tropfen einer 24-stündigen lebenden Bouillonkultur, einer Dosis, die 50mal größer ist als die tödliche Mindestdosis. Gleichzeitig erhalten 2 neue (Kontroll-)Kaninchen auf demselben Wege eine einzige tödliche Mindestdose. Letztere gehen innerhalb 24 Stunden an Diplo-

1) Bordet, Annal. de l'Instit. Pasteur. T. 11. 1897. p. 177.
2) Besredka, Annal. de l'Inst. Pasteur. T. 18. 1904. p. 363.
3) Neufeld, Ueber Immunität und Agglutination bei Streptokokken. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903.)

Generated on 2019-09-14 19:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

kokkenseptikämie zugrunde, während die ersten, wie oben gesagt, behandelten, Temperaturerhöhung und Gewichtsabnahme zeigen, die 2—3 Tage dauert, aber sämtlich mit dem Leben davonkommen.

Nachdem wir so festgestellt hatten, daß die Behandlung nach Neufeld unseren Kaninchen eine spezifische Immunität gegen den in Untersuchung genommenen pathogenen Keim verliehen hatte, gingen wir zur Bestimmung des Immunisierungswertes ihres Blutserums über. 15 Tage[1]) nach der Injektion der lebenden Kultur wird 3 Kaninchen unter rigoröser Asepsis durch Aufschneiden einer Femoralis das Blut entzogen. Das in dickwandigen sterilen Röhren gesammelte Blut wird einer 1-stündigen Zentrifugation auf einer elektrischen Zentrifuge mit 6000 Umdrehungen in der Minute unterzogen. Auf diese Weise erhielten wir ein ganz klares, zitronengelbes Serum, indem die mikroskopische Untersuchung in frischem Zustande und nach Färbung (Methode Giemsa) keine Spur von morphologischen Elementen sehen ließ.

Wir gaben dieser Methode deshalb den Vorzug vor der anderen, die Koagel durch Stehenlassen absetzen zu lassen, weil sie mit der großen Zeitersparnis den weiteren höchst wichtigen Vorteil verknüpft, daß sie ein ganz und gar von morphologischen Elementen und namentlich von Leukocyten und, was noch mehr ins Gewicht fällt, von Auflösungsprodukten der Leukocyten selbst, die sich unvermeidlich in dem durch 24—48-stündiges Stehenlassen erhaltenen Serum finden müssen[2]), freies Serum gibt.

Darauf wurde 5 Kaninchen von dem gleichen Gewicht peritoneal 1 ccm Serum und 3 Stunden darauf auf dem gleichen Wege resp. 20, 40, 60, 80, 100 tödliche Mindestdosen einer 24-stündigen Pneumokokken-

Tabelle I.

Bestimmung des Immunisierungswertes des Serums vom geimpften Kaninchen.

Fortl. No.	Art des Tieres	Gewicht g	Ins Peritoneum eingeimpfte Serummenge ccm	Nach 3 Std. ins Peritoneum eingeimpfte Kulturmenge. Tödliche Mindestdosen	Ausgang
1	Kaninchen	950	1	100	† innerhalb 24 Std.
2	„	1000	1	80	† nach 30 Std.
3	„	1010	1	60	überlebt
4	„	980	1	40	„
5	„	965	1	20	„
6	„	1000	1	80	† nach 26 Std.
7	„	1000	1	80	† „ 32 „
8	„	970	1	60	überlebt
9	„	950	1	60	„
10	„	980	1	40	„
11	„	980	1	40	„
12	Kontrollkaninchen 1	1000	—	1	† innerhalb 24 Std.
13	„ 2	960	—	1	† „ 24 „

1) S. Neufeld l. c., Tizzoni e Panichi, Alcune indicazioni pratiche per la preparazione del siero antipneumonico. (R. Accad. delle science dell'Istituto di Bologna. 1905.)

2) S. Walker, E., Ainsley, W., Journ. of Hyg. 1. Jan. 1903; Simon, Centralbl. f. Bakteriol. Orig. Abt. I. 1901. No. 3—4.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bouillonkultur injiziert. 2 neuen (Kontroll-)Kaninchen wurde 1 Dosis minima letalis derselben Bouillonkultur eingeimpft. Letztere gingen in 24 bis 30 Stunden an Diplokokkenseptikämie ein, während von den Kaninchen, welche vorher das Serum erhalten hatten, nur diejenigen zugrunde gingen, welchen eine Kulturmenge von über 60 tödlichen Mindestdosen (s. Tabelle I) eingeimpft worden war. Von weiteren 3 Paar Kaninchen, die mit 1 ccm Serum und resp. 40, 60, 80 tödlichen Mindestdosen geimpft wurden, starben diejenigen, welche 80 tödliche Mindestdosen erhalten hatten (s. Tabelle I). Es war also anzunehmen, daß 1 ccm Serum imstande war, in vivo bis 60 tödliche Mindestdosen einer Pneumokokkenbouillonkultur neutralisieren oder daß, wenn wir als I.-E. die geringste Serummenge bezeichnen, welche imstande ist, 1 tödliche Mindestdose zu neutralisieren, 1 ccm unseres Serums 60 I.-E. enthielt.

Als wir so die Immunsera (Kaninchenserum und Eselserum) zu unserer Verfügung hatten, gingen wir an die Durchführung des ersten Teiles unserer Aufgabe, d. h. welchen Einfluß die Sera auf die Morphologie, Entwickelung und Virulenz des Diplococcus lanceolatus entfalten.

A. Wirkung des Serums auf die morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften des Pneumococcus.

I. Versuche mit Kaninchenimmunserum.

(1. Reihe.)

a) Einfluß des Immunserums auf die kulturellen und morphologischen Eigenschaften. In verschiedene (2 für jede Prüfung) 1 ccm sterile Bouillon enthaltende Röhren werden resp. gebracht: 1 ccm aktives Immunserum, 1 ccm durch 30 Minuten bei 55° C inaktiviertes Immunserum, 1 ccm normales Kaninchenserum, 1 ccm inaktiviertes Normalserum. Weitere 8 Röhren werden nur mit 1 ccm verschiedener Sera (Immunserum, Normalserum, aktiviert und inaktiviert) beschickt und 4 Kontrollröhren enthalten resp. 2—1 ccm Peptonbouillon. In eine jede derselben wird darauf eine gleiche Menge ($^1/_{40}$ ccm), gemessen mit einer Pipette mit Hundertstelteilung, einer 24-stündigen, virulenten Pneumokokkenbouillonkultur ausgesät und die Röhren auf 24—48 Stunden in den Brutofen bei 37° C gestellt.

Auf diese Weise hat konstatiert werden können, daß nach 18 bis 20 Stunden die verschiedenen Kulturen sich makroskopisch nicht untereinander gleich zeigen.

In der Bouillon wird eine ganz leichte homogene Trübung wahrgenommen; das Normalserum ist trüber und das Immunserum zeigt eine schwächere Trübung als die Bouillon. Auf den ersten Blick scheint es demnach, als ob in dem Immunserum die Entwickelung langsamer als in den zwei anderen Kulturmedien erfolge. Die Erscheinung ist aber nur eine scheinbare, da bei aufmerksamer Untersuchung der Immunserumkultur kleinste, kaum sichtbare Klümpchen in Suspension bemerkt werden. Die mit gleichen Quantitäten der verschiedenen Kulturen hergestellten mikroskopischen Präparate zeigen in dem Immunserum keine geringere Menge Pneumokokken als in dem Normalserum, nur zeigen sich die Keime, während sie in dem letzteren gleichmäßig über das Mikroskopfeld zerstreut sind, in ersterem zu kleinen Haufen und kurzen Kettchen vereinigt.

Generated on 2019-09-14 19:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Bei diesem Punkt angelangt, kann demnach nicht von einer inhibitorischen Wirkung des spezifischen Serums auf die Entwickelung des Keimes die Rede sein. Damit wollen wir aber nicht ausschließen, daß die Dinge sich zuerst anders verhalten könnten. Die Probe mit den 1, 2, 4 . . . 12 Stunden nach der Aussaat hergestellten Isolierungsplatten hätte uns in diesem Fall, wenn sie möglich gewesen wäre, jeden Zweifel in der Hinsicht genommen, da sie klar dargetan hätte, ob in den einzelnen Medien die Entwickelung in gleicher Weise vor sich geht, oder ob eine Periode besteht, in der sie sich in einigen langsamer als in den anderen vollzieht. In Anbetracht jedoch der Kleinheit der sich auf der Platte entwickelnden Pneumokokkenkolonieen und demnach ihrer schwierigen Zählung, und im Hinblick darauf, daß infolge der Agglutination die Zahl der Kolonieen nicht derjenigen der auf die Platte gebrachten Keime entspricht, mußte in unserem Falle auf diese Probe verzichtet werden.

Bei der weiteren Entwickelung zeigt sich die Trübung in den beiden Sera, dem Normal- und dem Immunserum, stärker als in der Bouillon; außerdem werden in dem Immunserum die zuerst kaum sichtbaren Klümpchen deutlicher und setzen sich nach und nach auf dem Boden des Reagensglases ab. Nach 36—48 Stunden ist das flockige Sediment abundanter und die darüberstehende Flüssigkeit hat sich aufgehellt, ohne jedoch aufzuhören, trübe zu sein. Durch leichtes Schütteln werden die Flocken aufgerührt, lösen sich aber nicht auf.

An diesem Punkt läßt die mikroskopische Untersuchung im frischen Zustand und mit Färbung, angestellt mit gleichen Mengen der verschiedenen Kulturen (1 Normalöse), in der Bouillon kleine Diplokokken ohne Kapsel von vorzugsweise ovaler Form erkennen; die Lanzenform fehlt fast; sie färben sich gut mit den basischen Anilinfarben und nehmen Gram an.

Im Normalserum und Immunserum ist für jedes Mikroskopfeld die Zahl der Diplokokken viel größer als in der Bouillon. Diese sind klein, mit Kapsel versehen, welche sich gut nach Johne und Ribbert färbt; es überwiegt die Lanzenform, doch fehlen auch nicht die ovalen Formen; die runden sind sehr spärlich. Während jedoch im normalen Serum die Paare gleichförmig im Mikroskopfeld verteilt und mit Ausnahme einiger seltenen Kettchen von 4—6 Elementen voneinander isoliert sind, sind im Immunserum neben zahlreichen isolierten die Paare zu reichlichen Haufen, von denen einige mehr als ein Mikroskopfeld einnehmen, und zu Ketten vereinigt, die so lang sind, daß sie echte Filamente bilden. Diese sind dann derart ineinander verschlungen, daß die von Metschnikoff[1]) beschriebenen „paquets de streptocoques très longs" entstehen. Die mikroskopische Beobachtung erklärt, warum trotz der evidenten Agglutinationserscheinung die Kultur trüb geblieben ist; nach Aufbrauchung der Menge der im Serum anwesenden spezifischen Agglutinine bleibt ein Teil der Keime im Kulturboden verbreitet.

Keinerlei Unterschied konnten wir bei den zwei Untersuchungen zwischen den allein mit Serum und den mit Serum und Bouillon beschickten Röhren konstatieren. In gleicher Weise verhielten sich das aktive und das inaktivierte Serum.

Bekanntlich geht der Pneumococcus in der gewöhnlichen Peptonbouillon sehr rasch zugrunde, was nach allen Bakteriologen auf die

1) Metschnikoff, Annal. de l'Instit. Pasteur. 1891. No. 10. p. 474.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:15 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

saure Reaktion zurückzuführen ist, die das Nährsubstrat immer mehr annimmt. Schon am 3.—4. Entwickelungstage zeigen sich die in der gewöhnlichen Weise gemachten Ueberpflanzungen steril; eine Tochterkultur zu erhalten gelingt nur, wenn in die neue Bouillon verschiedene Tropfen der Mutterkultur implantiert werden[1]).

Auf diese Weise findet man, daß die Pneumokokkenbouillonkulturen höchstens 6—8 Tage leben. Aber damit noch nicht genug: Bei den Serienüberpflanzungen wird die Entwickelung immer schwächer, bis nach wenigen Ueberführungen der Boden steril bleibt. Nun haben wir Gelegenheit gehabt, zu beobachten, daß die mit Immunserum hergestellten Kulturen ziemlich lange, bis zu 6 Monaten, am Leben bleiben. Die verschiedenen Kulturen, von denen in den voraus stehenden Versuchen die Rede ist, und weitere im Laufe der Untersuchungen besonders bereitete, wurden im Dunkeln und bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Von einer jeden wurden in Zwischenräumen von 4 Tagen Ueberpflanzungen in Bouillon gemacht. Auf diese Weise wurde die Lebensdauer des Pneumococcus in einer und derselben Serumkultur bestimmt, indem das Datum der Herstellung und das der letzten, steril gebliebenen, Ueberpflanzung notiert wurde.

Aus den zahlreichen Beobachtungen ergibt sich:

1) In den mit Serum allein hergestellten Kulturen bleibt der Pneumococcus bei weitem länger am Leben, als in der gewöhnlichen Peptonbouillon.

2) Von den verschiedenen Serumkulturen zeigen die allein mit Immunserum, besonders wenn aktiv, hergestellten eine um 40—60 Tage größere Lebensdauer.

Einige von ihnen gaben in aktivem Serum bis zu 3 Monaten nach ihrer Herstellung Tochterbouillonkulturen.

3) Die allein mit normalem Serum, aktiv oder inaktiviert, hergestellten Kulturen sind in den gleichen Verhältnissen wie die ersten weniger resistent: Die Lebensdauer des Keimes beträgt 20—30 Tage.

4) In den durch Serum mit Zusatz von gewöhnlicher Bouillon gebildeten Böden bleibt der Diplococcus weniger lange am Leben, als in den mit Serum allein hergestellten Nährböden. Bei einer Verdünnung von 1:4 beträgt die höchste Lebensdauer 12—20; die größte Lebensdauer besitzen also die Kulturen mit Immunserum.

Zur Ergänzung dieser Untersuchung ist zu bemerken, daß die mit Immunserum hergestellten Kulturen beim Altern die oben beschriebenen Eigenschaften verlieren. Die Bouillon wird gleichmäßig und dauernd trüb und das Sediment immer reichlicher. Die mikroskopische Untersuchung läßt immer zahlreiche Diplokokken für jedes Mikroskopfeld erkennen, doch sind dieselben größer als in den jungen Serumkulturen und entfärben sich zum Teil nach Gram. Diese Modifikationen der Form und Reaktion sind nicht auf Rechnung des Immunserums zu setzen, da sie auch im normalen Serum beobachtet werden. Offenbar handelt es sich um Involutionserscheinungen, die auf die Erschöpfung des Bodens zurückzuführen sind, und die Pneumokokken, die Gram nicht mehr annehmen, sind abgestorbene Keime. Die Tochterbouillonkulturen zeigen keinerlei Aenderung in den gewöhnlichen Charakteren, nur, und dies ist naheliegend, wird die Entwickelung langsamer und

1) Vgl. Wassermann u. Kolle, Handb. d. pathogen. Mikroorganismen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schwächer, wenn die Mutterkultur sehr alt ist. In diesem Fall müssen nicht weniger als 4—6 Tropfen implantiert werden, damit die Bouillon nicht steril bleibt. Ohne diese Vorsicht läuft man Gefahr, eine Kultur für erloschen zu halten, die es noch nicht ist.

B. Einfluß des Immunserums auf die Virulenz des Pneumococcus.

1. Versuche mit vollen Serumkulturen. Aus einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur von bekannter Virulenz wurden mit einer genau dosierten Menge (1 Normaltropfen) Aussäungen in Röhren mit aktivem und inaktiviertem Immunserum und in solche mit aktivem und nicht aktivem Normalserum gemacht. Bei einem Teil der Versuche wurden die genannten Sera mit Nährbouillon versetzt, wobei die Verdünnung 1 : 4 betrug. Gleichzeitig wurden Kontrollen in einfacher Bouillon hergestellt. Die Einimpfungen ins Peritoneum von Kaninchen wurden nach 48 Stunden Brutschrank bei 37° C vorgenommen.

Die Resultate, die in Tabelle II und III zusammengestellt sind, zeigen, daß im Kaninchenimmunserum der Pneumococcus eine Abschwächung in seiner Virulenz erleidet.

Diese Erscheinung konnte aber eine nur scheinbare sein, da gegenwärtig zu halten ist, daß, wenn die mit Immunserum hergestellten Kulturen ohne weiteres verwendet wurden, zusammen mit den Keimen unvermeidlich eine gewisse Menge Impfstoff injiziert wurde, auf den die Verzögerung des Todes oder das Ueberleben des Tieres hätte zurückgeführt werden können. Allerdings war die Menge Serum, die auf diese Weise in den Organismus eindrang, bei weitem geringer als die zur Rettung des

Tabelle II.
Kaninchenimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.
Peritoneale Einimpfung voller Kulturen von 48 Stunden Entwickelung.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Kulturmenge N.-Tropfen	Ausgang
I	Aktives Immunserum	1000	1/20	† nach ca. 36 Stunden
		1000	"	† " " 40 "
	Aktives Normalserum	980	"	† " " 16 "
		960	"	† " " 18 "
	Nährbouillon	980	"	† " " 24 "
II	Aktives Immunserum	1010	"	† " " 38 "
		1000	"	† " " 36 "
	Aktives Normalserum	990	"	† " " 20 "
		980	"	† " " 18 "
	Nährbouillon	970	"	† " " 28 "
III	Inaktiviertes Immunserum	1000	"	† " " 34 "
		1000	"	† " " 38 "
	Inaktiviertes Normalserum	1010	"	† " " 22 "
		990	"	† " " 20 "
	Nährbouillon	960	"	† " " 26 "
IV	Inaktiviertes Immunserum	950	"	† " " 32 "
		970	"	† " " 36 "
	Inaktiviertes Normalserum	940	"	† " " 20 "
		950	"	† " " 16 "
	Nährbouillon	950	"	† " " 28 "

Generated on 2019-09-14 19:15 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle III.

Kaninchenimmun- und Normalserum-Pneumococcus.

Peritoneale Einimpfung voller Kulturen von 48 Stunden Entwickelung.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens		Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Kulturmenge N.-Tropfen	Ausgang
V	Inaktiviertes Immunserum	0,5 ccm	950	1/20	† nach ca. 34 Std.
	+ Bouillon	1,5 „	950	„	† „ „ 36 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	970	„	† „ „ 20 „
	+ Bouillon	1,5 „	960	„	† „ „ 18 „
	Nährbouillon	2,0 „	1000	„	† „ „ 28 „
VI	Inaktiviertes Immunserum	0,5 „	1000	„	† „ „ 32 „
	+ Bouillon	1,5 „	1010	„	† „ „ 40 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	1000	„	† „ „ 24 „
	+ Bouillon	1,5 „	980	„	† „ „ 22 „
	Nährbouillon	2,0 „	970	„	† „ „ 30 „
VII	Inaktiviertes Immunserum	0,5 „	980	„	† „ „ 36 „
	+ Bouillon	1,5 „	980	„	† „ „ 36 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	960	„	† „ „ 18 „
	+ Bouillon	1,5 „	950	„	† „ „ 20 „
	Nährbouillon	2,0 „	950	„	† „ „ 26 „

Tieres notwendige[1]), doch mußte auch sie berücksichtigt werden. Ein ähnlicher Einwand, wie ihn Issaeff[2]) gegen die Untersuchungen Rogers erhebt, ist nicht ohne Wert. In der Tat hat Sanarelli[3]) nachgewiesen, daß die Serumkulturen des Metschnikoffschen Vibrio eine bedeutende Abschwächung der Virulenz zeigen, während die gleichen Vibrionen, durch Filtrieren und Auswaschen von jeder Spur Serum befreit, sich virulenter zeigen, als diejenigen der ursprünglichen Kultur.

Die gleiche Beobachtung hatte bereits Metschnikoff bei dem Coccobacillus suinum gemacht.

Bei unseren Untersuchungen mußte demnach von selbst der Verdacht auftauchen, daß die Verlangsamung in dem Gang der Infektion auf der ganz kleinen, zusammen mit den Bakterien bei den Serumkulturen eingeimpften Serumquantität beruhen möchte. Zur Entscheidung der Frage hielten wir es für unnötig, den in ähnlichen Fällen von Issaeff und Sanarelli gemachten Versuch zu wiederholen, nämlich die Serumkulturen zu filtrieren und auszuwaschen. Dabei sind der Fehlerquellen sehr viele, und diese bewirken, daß der Ausweg bei negativem Resultat keinerlei Wert hat, denn alsdann ist zu argwöhnen, daß die verminderte Virulenz ein Effekt des großen Verlustes an Keimen ist, der bei Benutzung einer so ungeeigneten Technik unvermeidlich eintritt. Dagegen wurde zu zwei Hilfsmitteln gegriffen, die befähigt sind, sehr beweisende Resultate zu geben: Zentrifugation, Einsaat in Bouillon.

2) Versuche mit zentrifugierten und ausgewaschenen Serumkulturen. In sehr resistente Glasröhren werden unter den strengsten aseptischen Kautelen nach kräftigem Schütteln genau abgemessen 10 ccm einer 48-stündigen Pneumokokkenkultur, erhalten in

1) Da $^1/_{20}$ Normaltropfen (= $^1/_{400}$ ccm) die eingeimpfte Kulturmenge ist, betrug die eingeimpfte Serummenge $^1/_{400}$ ccm bei den in Serum allein hergestellten Kulturen und $^1/_{10000}$ ccm bei den in Serumbouillon 1 : 4 hergestellten Kulturen.

2) Issaeff, Annal. de l'Instit. Pasteur. T. 7 1893. p. 260.

3) Sanarelli, Annal. de l'Instit. Pasteur. 1893. p. 225.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

einer Verdünnung von Immunserum und gewöhnlicher Bouillon 1 : 4, gegossen. Es wird 1 Stunde lang mit elektrischer Zentrifuge (6000 Umdrehungen in der Minute) zentrifugiert; darauf wird mit einer sterilen Pipette mit aller Vorsicht die klare Flüssigkeit abgehoben, während das Sediment, in physiologischer Kochsalzlösung emulsioniert, 3mal ausgewaschen und zentrifugiert wurde. Das zurückgebliebene Sediment wird nach der letzten Auswaschung in 10 ccm physiologischer Lösung emulsioniert. Es wird so genau das ursprüngliche Volumen der Kultur wiederhergestellt. Der gleichen Behandlung wurden die Kontrollkulturen in normalem Serum und in Bouillon unterzogen. Auf diese Weise operierend, war ein Verlust an Bakterien unvermeidlich, wenn dieser auch im Hinblick auf die Kautelen der Technik sehr niedrig angesetzt werden muß. Da ich aber immerhin ihm annähernd Rechnung tragen wollte, betrug die eingeimpfte Menge der Bakteriensuspension anstatt $^1/_{20}$ (tödliche Mindestdosis der ursprünglichen Kultur) $^1/_{15}$ Normaltropfen:

Resultat (s. Tabelle IV): Von 6 mit ausgewaschenen Bakterien der Immunserumkultur geimpften Kaninchen geht nur 1 in 24 Stunden ein,

Tabelle IV.

Kaninchenimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.

Peritoneale Einimpfung zentrifugierter und ausgewaschener Kulturen von 48 Stunden Entwickelung.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge d. ausgewachsenen Kultur N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum 2,5 ccm	1020	$^1/_{15}$	† nach ca. 24 Std.
	+ Bouillon 7,5 „	1000	„	† „ „ 68 „
	Inaktiviertes Normalserum 2,5 „	990	„	† „ „ 18 „
	+ Bouillon 7,5 „	980	„	† „ „ 20 „
	Nährbouillon 10,0 „	980	„	† „ „ 30 „
		960	„	† „ „ 24 „
II	Inaktiviertes Immunserum 2,5 „	1000	„	überlebt
	+ Bouillon 7,5 „	1000	„	† nach ca. 60 Std.
	Inaktiviertes Normalserum 2,5 „	950	„	† „ „ 30 „
	+ Bouillon 7,5 „	950	„	† „ „ 36 „
	Nährbouillon 10,0 „	960	„	† „ „ 44 „
		950	„	† „ „ 48 „
III	Inaktiviertes Immunserum 2,5 „	985	„	† „ „ 42 „
	+ Bouillon 7,5 „	970	„	† „ „ 50 „
	Inaktiviertes Normalserum 2,5 „	970	„	† „ „ 24 „
	+ Bouillon 7,5 „	960	„	† „ „ 24 „
	Nährbouillon 10,0 „	950	„	† „ „ 38 „
		950	„	† „ „ 36 „

während 2 in 40—50 Stunden sterben, 2 am 3. Tage und 1 überlebt. Die mit ausgewaschenen Bakterien der Normalserumkultur geimpften Kaninchen gehen sämtlich an Allgemeininfektion zugrunde in 18 bis 36 Stunden und die übrigen, welche die ausgewaschenen Pneumokokken der Bouillonkulturen erhalten haben, sterben in 24—48 Stunden. Daraus ergibt sich der Schluß, daß unter sonst gleichen Bedingungen die von jeder Spur aktiver Prinzipien befreite Immunserumkultur sich weniger virulent zeigt als die Normalserumkultur und diese virulenter als die Bouillonkultur.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3) Versuche mit Tochterbouillonkulturen. Die folgenden Versuche bilden auf den ersten Blick einen technischen Luxus, da für die Fragen, die wir uns vorgelegt haben, die soeben erwähnten Resultate hinreichend beweisend scheinen. Doch ist dem nicht so bei aufmerksamer Betrachtung des Gegenstandes. Könnte doch die Abschwächung der Pneumokokken, die sich unter dem Einfluß des Immunserums entwickelten, eine vorübergehende Störung sein, die nicht auf die sukzessiv in einem serumfreien Kulturboden erhaltenen Generationen übergeht. Dieser Anschauung ist Issaeff, welcher findet, daß die Tochterkulturen in gewöhnlicher Bouillon virulenter sind als die Mutterkultur im Serum, und schließt, daß „der im therapeutischen Serum kultivierte Pneumococcus imstande ist, virulente Generationen in Bouillon zu geben".

G. und F. Klemperer[1]) fanden, daß die 24-stündigen Bouillonkulturen, erhalten aus 4-tägigen Serumkulturen, für das Kaninchen tödlich sind. Arkaroff[1]) glaubte bei seinen sehr diskutablen Versuchen zu finden, daß, während die vollen und ausgewaschenen Immunserumkulturen eine bedeutende Abschwächung des Pneumococcus zeigten, die Tochterkulturen das Kaninchen bei viel geringerer Dosis töteten.

Tabelle V.

Kaninchenimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.

Peritoneale Einimpfung von 24-stündigen Bouillontochterkulturen.

No. des Versuches	Konstitution der Mutterkultur	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge Bouillontochterkultur N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	1500	$^1/_{15}$	† nach 3 Tagen
		1510	"	† nach ca. 60 Std.
	Inaktiviertes Normalserum	1480	"	† " " 24 "
		1490	"	† " " 24 "
	Nährbouillon	1520	"	† " " 30 "
		1530	"	† " " 30 "
II	Inaktiviertes Immunserum	1000	$^1/_{20}$	† " " 40 "
		1020	"	† " " 50 "
	Inaktiviertes Normalserum	1020	"	† " " 30 "
		1010	"	† " " 26 "
	Nährbouillon	990	"	† " " 36 "
		990	"	† " " 36 "
III	Inaktiviertes Immunserum 0,5 ccm	1050	"	überlebt
	+ Bouillon 1,5 "	1030	"	"
	Inaktiviertes Normalserum 0,5 "	1000	"	† nach ca. 30 Std.
	+ Bouillon 1,5 "	1010	"	† " " 30 "
	Nährbouillon 2,0 "	980	"	† " " 48 "
IV	Inaktiviertes Immunserum 0,5 "	1200	$^1/_{18}$	† " 4 Tagen
	+ Bouillon 1,5 "	1220	"	† " 5 "
	Inaktiviertes Normalserum 0,5 "	1180	"	† " ca. 26 Std.
	+ Bouillon 1,5 "	1180	"	† " " 28 "
	Nährbouillon 2,0 "	1160	"	† " " 40 "
		1150	"	† " " 42 "
V	Inaktiviertes Immunserum 0,5 "	1430	$^1/_{15}$	überlebt
	+ Bouillon 1,5 "	1480	"	"
	Inaktiviertes Normalserum 0,5 "	1460	"	† nach ca. 28 Std.
	+ Bouillon 1,5 "	1450	"	† " " 30 "
	Nährbouillon 2,0 "	1450	"	† " " 48 "

1) l. c.

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Aus, wie in Abschnitt 1 beschrieben, hergestellten Kulturen in Immunserum, Normalserum und gewöhnlicher Bouillon werden 24-stündige Tochterkulturen in Bouillon bereitet und damit Kaninchen geimpft.

Resultat (s. Tabelle V). Von den 10 mit der von den Immunserumkulturen stammenden Bouillon geimpften Kaninchen ging 1 nach ungefähr 40 Stunden zugrunde; 2 zwischen 50 und 60 Stunden; 3 am 3.—5. Tage, 4 überlebten. Das heißt bis auf das erste Kaninchen, bei dem infolge spezieller Verhältnisse der so variablen individuellen Widerstandskraft die Allgemeininfektion sich ziemlich rasch entwickelte, nimmt die Krankheit bei den übrigen einen langsameren Verlauf an, und einigen gelingt es, sie zu überwinden. Dieselbe Tabelle zeigt uns noch, daß die Tochterbouillonkulturen der Normalserumkulturen die Kaninchen durch Allgemeininfektion in 24—30 Stunden töten, und zwar rascher als die in der einfachen Nährbouillon gezüchteten Pneumokokken (30—50 Stunden).

Zur Ergänzung der Untersuchung über die Modifikation, welche die Sera in der Virulenz des Pneumococcus bewirken, wurden zwei weitere Versuchsreihen angestellt, und zwar um festzustellen: 1) ob die von uns bei den im Immunserum entwickelten Pneumokokken in einer ersten Zeit angetroffene Abschwächung nicht nach einem längeren Aufenthalt in dem Serum selbst einer stärkeren Virulenz Platz mache; 2) im negativen Fall, ob die Abschwächung nach wiederholten Ueberführungen in dem Immunserum anhält oder nicht.

4) Einfluß auf die Virulenz nach langem Kontakt. Es wurden dieselben Serumkulturen wie bei den Versuchen des § 3 verwendet, da von ihnen schon bekannt war, welches das Resultat der Einimpfung nach 48 Stunden war.

Von den im Dunkeln und bei Zimmertemperatur aufbewahrten Serumkulturen wurden alle 5 Tage Ueberpflanzungen in Bouillon gemacht und die 24-stündigen Bouillonkulturen in das Peritoneum von Kaninchen von 800—1000 g Körpergewicht in multiplen und submultiplen Quantitäten in bezug auf die ursprüngliche letale Dosis ($^1/_{20}$ Normaltropfen) eingeimpft.

Resultat: α) Im Immunserum nimmt die Abschwächung des Pneumococcus, welche bereits nach 48 Stunden recht deutlich ist, in der Folgezeit zu.

Schon nach 4 Tagen tötet $^1/_4$ Normaltropfen (= 5 letalen Dosen gegenüber der ursprünglichen letalen Dosis) der 24-stündigen Tochterbouillonkultur das Kaninchen von 900 g Körpergewicht in 72—90 Stunden; nach 8 Tagen wird das Kaninchen nicht durch 2 Normaltropfen getötet; nach 12 Tagen sind 1—2 ccm (= 400—800 tödliche Dosen gegenüber der ursprünglichen letalen Dosis) für ein Kaninchen von 850 g Körpergewicht notwendig und der Tod erfolgt nicht vor 3 Tagen. Und trotzdem erhält sich das Vegetiervermögen fast unverändert.

β) Im Normalserum fällt die Virulenz, welche in den ersten 48 Stunden stärker scheint als in der Bouillon (s. Tabelle IV, V, VI) späterhin ab, und zwar fast ebenso rasch wie im Immunserum. Nach 20 Tagen sind 2 ccm Tochterbouillonkultur nicht mehr tödlich für Kaninchen von 800 g Körpergewicht.

5) Einfluß auf die Virulenz nach wiederholten Ueberführungen. Es wurde der Keim in Serien in Immunserum mit Zusatz von Bouillon in dem gewöhnlichen Verhältnis von 1 : 4 kultiviert. Die

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:15 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VI.

Kaninchenimmun- und Normalserum-Pneumococcus.

Peritoneale Einimpfung von 24-stündigen Bouillontochterkulturen in geringerer Dose als der ursprünglichen tödlichen Dose entsprechen würde.

No. des Versuches	Konstitution der Mutterkultur	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge Bouillon-kultur N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum ccm 0,5	1100	1/40	überlebt
	+ Bouillon „ 1,5	1150	„	„
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1150	„	† nach ca. 50 Std.
	+ Bouillon „ 1,5	1180	„	† „ „ 48 „
	Nährbouillon „ 2,0	1160	„	überlebt
		1165	„	„
II	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	1135	„	„
	+ Bouillon „ 1,5	1120	„	† nach 5 Tagen
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1100	„	† „ ca. 56 Std.
	+ Bouillon „ 1,5	1090	„	† „ „ 60 „
	Nährbouillon „ 2,0	1090	„	überlebt
III	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	1000	1/60	„
	+ Bouillon „ 1,5	980	„	„
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1020	„	† nach ca. 74 Std.
	+ Bouillon „ 1,5	990	„	† „ „ 76 „
	Nährbouillon „ 2,0	1140	„	überlebt

Ueberpflanzungen wurden alle 48 Stunden gemacht, da in diesem Moment das Optimum der Entwickelung vorliegt. Zu bemerken ist, daß nach 3—4 Ueberführungen nicht weniger als 1—2 Tropfen eingesät werden müssen, wenn die Ueberpflanzung nicht steril bleiben soll.

Mit den aus der 6. Ueberpflanzung erhaltenen Bouillonkulturen wurde die Prüfung auf die Virulenz gemacht. Die mit Submultiplen der anfänglichen tödlichen Dosis peritoneal geimpften Kaninchen überlebten sämtlich; in ähnlicher Weise blieben die Einimpfungen von 2, 4, 6 Tropfen der Kultur (resp. das 40-, 80-, 120-fache der anfänglichen tödlichen Dosis) wirkungslos.

Aus diesen zwei letzten Versuchsreihen ergibt sich, daß sowohl der längere Aufenthalt wie die häufig wiederholten Ueberführungen im Immunserum nicht einmal imstande sind, die anfängliche Virulenz des Pneumococcus aufrecht zu erhalten. Nur wird beobachtet, daß in den Seris, parallel zu dem längeren Vegetiervermögen, der Keim seine Virulenz langsamer verliert, als in den Bouillonkulturen, so daß es nach 12 bis 15 Tagen, wenn schon durch Einimpfung bedeutend größerer Dosen, als die anfängliche tödliche Dosis, doch noch gelingt, den Tod von kleinen Kaninchen herbeizuführen, während die Bouillonkulturen aus der gleichen Zeit erloschen sind.

6) Einfluß des normalen Kaninchenserums auf die Virulenz. Die in §§ 1, 2, 3 besprochenen Versuche zeigen, daß die Kulturen in Normalserum stärker virulent sind nicht nur wie die in Immunserum, sondern auch als die Bouillonkulturen. Zur besseren Veranschaulichung des verschiedenen Verhaltens der beiden Kaninchensera gegen den Pneumococcus wurde der Versuch von § 3 wiederholt, doch wurden dabei geringere Mengen der Tochterbouillonkulturen, als der anfänglichen tödlichen Dose entsprochen hätte, eingeimpft.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:15 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ergab sich (s. Tabelle VI), daß, während von den Kulturen in Normalserum die Hälfte oder der dritte Teil der anfänglichen tödlichen Dose noch imstande war, ein Kaninchen von mittlerer Größe in 2 bis 3 Tagen zu töten, eine gleiche Menge von den beiden anderen Kulturen durchaus nicht letal war.

II. Versuche mit Kaninchenimmunserum.

(2. Reihe.)

Ich suchte zu erforschen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Immunisierungswert des Serums und seinem Einfluß auf die Pneumokokken festgestellt werden konnte. Zu diesem Zweck wurden andere Kaninchen energischer behandelt in der Hoffnung, es möchte ein aktiveres Serum, als das bei den vorausgehenden Versuchen verwendete, erhalten werden können. Jedes Kaninchen erhielt in ungefähr 50 Tagen 40 ccm einer 48-stündigen Bouillonkultur, die durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 50° C abgetötet war. Die überlebenden erfuhren ein jedes in Abständen von 8—10 Tagen die Injektion von sukzessiv 50, 100, 200 tödlichen Mindestdosen einer 24-stündigen lebenden Kultur. 10 Tage nach der letzten Einimpfung wurden den überlebenden Kaninchen zur Ader gelassen und der Immunisierungswert des Serums geprüft. Es ergab sich, daß dieses bei der Dose von 1 ccm auf peritonealem Wege imstande war, das Kaninchen gegen die ebenfalls peritoneal nach 2 Stunden gemachte Injektion von 80 tödlichen Mindestdosen zu schützen.

Die sukzessiven Versuche wurden mit derselben Technik, wie in der 1. Reihe durchgeführt, nur wurde für das Studium der Virulenz die Einimpfung der vollen und der zentrifugierten und ausgewaschenen Serumkulturen unterlassen und allein die Bouillontochterkulturen verwendet.

Trotzdem das Serum merklich aktiver war, waren die Resultate die gleichen wie in der 1. Reihe. Daher halte ich es für unnütz, sie ausführlich mitzuteilen, und beschränke mich auf die Schlüsse:

1) Der Pneumococcus entwickelt sich im aktiven und inaktivierten Immunserum ebensogut wie im normalen Serum und die Entwickelung ist bereits nach 20 Stunden ziemlich evident.

2) Die aus der Immunserumkultur stammenden Pneumokokken zeigen sich weniger virulent als die in Bouillon und Normalserum entwickelten.

3) Die Kulturen in Normalserum zeigen in bezug auf die in Bouillon eine leichte Steigerung der Virulenz.

4) Die Virulenz bleibt nicht einmal bei in kurzen Zwischenräumen wiederholten Ueberführungen im Immunserum erhalten.

III. Versuche mit Eselimmunserum.

(Serum Pane No. 1.)

Diese 3. Reihe von Untersuchungen wurde von mir angestellt, um zu sehen, auf welche Weise der Pneumococcus namentlich in bezug auf seine pathogene Wirkung auf Kaninchen, durch ein von einer differenten Tierspecies stammendes Serum von sehr hohem Immunisierungsvermögen beeinflußt wird. Da ich die zu seiner Bereitung nötigen Tiere nicht zu meiner Verfügung haben konnte, wurde das Serum Pane No. 1 verwendet, welches durch seine Herkunft vom Esel und durch seinen hohen Immunisierungswert (wenigstens bei Kaninchen) den beiden erwähnten Bedingungen genügt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ergab sich, daß 1 ccm Serum Pane, ins Peritoneum injiziert, Kaninchen von 1000 g Körpergewicht gegen die ebenfalls peritoneal nach 3 Stunden gemachte Injektion von ca. 900 tödlichen Mindestdosen (24-stündige Bouillonkultur) des uns zur Verfügung stehenden Pneumokokkenstammes schützte.

Die weiteren Versuche wurden auf die gleiche Weise geführt, wie die bereits beschriebenen. Zur Kontrolle wurde außer Bouillon das normale Eselserum verwendet.

a) Einfluß des Serums auf die morphologischen und kulturellen Eigenschaften. Hier erscheint der Unterschied zwischen den beiden Sera, dem Normal- und dem Immunserum, ausgesprochener als bei den Kaninchensera. Nach 24 Stunden Brutschrank bei 37° bekommt man in den Röhren mit normalem Serum (normales Serum 1 + Bouillon 4) eine homogene Trübung, die etwas stärker ist als in der Bouillon. In den Röhren mit Immunserum dagegen (Serum Pane 1 + Bouillon 4), sei dasselbe nun aktiv oder inaktiviert, ist die Kulturflüssigkeit durchaus klar und die Kultur ist auf dem Boden des Reagensglases zu einem oder mehreren Flocken vereinigt. Nach 36—38 Stunden ist die Trübung des Normalserums stärker, während im Immunserum die Flocken größer geworden sind.

Zuweilen wird auch eine ganz leichte Opaleszenz wahrgenommen.

Die mikroskopische Untersuchung läßt nichts weiter als das bei dem Kaninchenserum Bemerkte erkennen, nur daß in dem Serum Pane die isolierten Paare fast fehlen und die Diplokokken zu verschieden großen Haufen und, zu Paketen verschlungenen, Filamenten vereinigt sind, von denen einige 3—4 Mikroskopfelder einnehmen.

Die in Abständen von 4—5 Tagen gemachten Ueberpflanzungen zeigten auch hier eine größere Lebensdauer des Pneumococcus gegenüber den Bouillonkulturen, und zwar blieben die mit unverdünntem Immunserum hergestellten Kulturen durchschnittlich 30—40 Tage am Leben; eine geringere Dauer haben die analogen Kulturen in normalem Serum; die in normalem wie Immunserum mit Zusatz von Bouillon (1:5) erhaltenen Kulturen halten sich im Durchschnitt 10—20 Tage, doch bekommt man auch hier die höchsten Zahlen für die Kulturen in Immunserum.

b) Einfluß des Serums auf die Virulenz. Die Serumkulturen wurden wie bei den Versuchen mit Kanincherserum bereitet und 48 Stunden lang bei 37° C gehalten.

Die Einimpfungen geschahen in Kaninchen mit den vollen Serumkulturen (s. Tabelle VII), mit den zentrifugierten und ausgewaschenen Serumkulturen (s. Tabelle VIII), mit den Bouillontochterkulturen (s. Tabelle IX).

Die Resultate, die etwas ausgeprägter sind, als die mit dem Kaninchenserum erhaltenen, zeigen deutlich, daß der Pneumococcus, in aktivem oder inaktiviertem, konzentriertem oder mit Bouillon verdünntem Immunserum gezüchtet, eine bedeutende Abschwächung erfährt, während im Gegenteil im normalen Serum die Virulenz in bezug auf die Nährbouillon erhöht scheint. Dieser Unterschied wird deutlicher bei Einimpfung der Tochterbouillonkulturen in geringerer Menge, als der ursprünglichen tödlichen Mindestdose entspricht (s. Tabelle X).

In gleicher Weise ergab sich, daß weder der lange Kontakt mit dem Eselimmunserum noch die alle 48 Stunden wiederholten Ueberführungen die Virulenz des Keimes aufrecht zu erhalten vermögen.

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle VII.

Eselimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.

Peritoneale Einimpfung von 48-stündigen vollen Kulturen.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Kulturmenge N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	1000	1/20	† nach ca. 40 Std.
		1010	„	† „ „ 36 „
	„ Normalserum	1050	„	† „ „ 20 „
		1030	„	† „ „ 18 „
	Nährbouillon	1020	„	† „ „ 24 „
		1020	„	† „ „ 25 „
II	Inaktiviertes Immunserum	980	„	† „ „ 38 „
		970	„	† „ „ 38 „
	„ Normalserum	1000	„	† „ „ 22 „
		1020	„	† „ „ 22 „
	Nährbouillon	950	„	† „ „ 28 „
		950	„	† „ „ 30 „
III	Inaktiviertes Immunserum ccm 0,5	1040	„	† „ „ 48 „
	+ Bouillon „ 2,0	1040	„	† „ „ 40 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1000	„	† „ „ 22 „
	+ Bouillon „ 2,0	980	„	† „ „ 20 „
	Nährbouillon „ 2,5	1020	„	† „ „ 28 „
		1030	„	† „ „ 26 „
IV	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	1100	„	† „ „ 42 „
	+ Bouillon „ 2,0	1060	„	† „ „ 48 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1050	„	† „ „ 18 „
	+ Bouillon „ 2,0	1050	„	† „ „ 22 „
	Nährbouillon „ 2,5	1000	„	† „ „ 30 „
		1010	„	† „ „ 30 „

Tabelle VIII.

Eselimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.

Peritoneale Einimpfung zentrifugierter und ausgewaschener Kulturen von 48-stündiger Entwickelung.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge ausgewaschener Kultur N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum ccm 2,5	950	1/15	† nach ca. 52 Std.
	+ Bouillon „ 7,5	950	„	überlebt
	Inaktiviertes Normalserum „ 2,5	985	„	† nach ca. 24 Std.
	+ Bouillon „ 7,5	970	„	† „ „ 24 „
	Nährbouillon „ 10,0	960	„	† „ „ 32 „
II	Inaktiviertes Immunserum „ 2,5	1000	„	† „ „ 64 „
	+ Bouillon „ 7,5	985	„	† „ „ 60 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 2,5	1020	„	† „ „ 20 „
	+ Bouillon „ 7,5	1030	„	† „ „ 24 „
	Nährbouillon „ 10,0	1050	„	† „ „ 36 „
		1050	„	† „ „ 30 „
III	Inaktiviertes Immunserum „ 2,5	990	„	† „ „ 66 „
	+ Bouillon „ 7,5	1010	„	† „ „ 72 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 2,5	1040	„	† „ „ 36 „
	+ Bouillon „ 7,5	1030	„	† „ „ 32 „
	Nährbouillon „ 10,0	1000	„	† „ „ 44 „

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle IX.
Eselimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.
Peritoneale Einimpfung von 24-stündigen Bouillontochterkulturen.

No. des Versuches	Konstitution der Mutterkultur	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge Bouillon-tochterkultur N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	1070	1/20	überlebt
		1060	„	„
	„ Normalserum	1100	„	† nach ca. 24 Std.
		1110	„	† „ „ 28 „
	Nährbouillon	1115	„	† „ „ 38 „
		1130	„	† „ „ 42 „
II	Inaktiviertes Immunserum ccm 0,5	1160	„	überlebt
	+ Bouillon „ 2,0	1180	„	„
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1185	„	† nach ca. 30 Std.
	+ Bouillon „ 2,0	1195	„	† „ „ 24 „
	Nährbouillon „ 2,5	1150	„	† „ „ 36 „
		1170	„	† „ „ 36 „
III	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	1200	1/18	† „ „ 60 „
	+ Bouillon „ 2,0	1250	„	† „ 3 Tagen
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1270	„	† „ ca. 28 Std.
	+ Bouillon „ 2,0	1300	„	† „ „ 26 „
	Nährbouillon „ 2,5	1280	„	† „ „ 34 „
		1260	„	† „ „ 40 „

Tabelle X.
Eselimmun- und Normalserum. — Pneumococcus.
Peritoneale Einimpfung von 24-stündigen Bouillontochterkulturen in geringerer Dosis als der ursprünglichen tödlichen Dosis entsprochen hätte.

No. des Versuches	Konstitution der Mutterkultur	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge Bouillon-tochterkultur N.-Tropfen	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	950	1/40	überlebt
		1000	„	„
	„ Normalserum	1010	„	† nach ca. 58 Std.
		1000	„	† „ „ 56 „
	Nährbouillon	980	„	überlebt
		970	„	„
II	Inaktiviertes Immunserum ccm 0,5	1100	„	„
	+ Bouillon „ 2,0	1090	„	„
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1050	„	† nach ca. 54 Std.
	+ Bouillon „ 2,0	1025	„	† „ „ 54 „
	Nährbouillon „ 2,5	1020	„	überlebt
III	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	900	1/66	„
	+ Bouillon „ 2,0	950	„	„
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	970	„	† nach ca. 72 Std.
	+ Bouillon „ 2,0	970	„	† „ „ 68 „
	Nährbouillon „ 2,5	985	„	überlebt

So tötete von einer 10-tägigen Serumkultur die Bouillontochterkultur das Kaninchen nicht bei einer Dosis unter 4—5 Tropfen (= 80—100 ursprünglichen tödlichen Dosen); nach 6 Ueberpflanzungen in Serum Pane

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und Bouillon (1 : 4) ließen 2 Tropfen (= 40 tödlichen Dosen) kleine Kaninchen von 800 g Körpergewicht ungestört.

Betrachtungen.

Aus den bisher besprochenen Untersuchungen ergeben sich bemerkenswerte Tatsachen:

1. Was zunächst die morphologischen und kulturellen Eigenschaften des Pneumococcus anbelangt, so berechtigen uns die erhaltenen Daten, abgesehen von dem über die Verhältnisse in den ersten Stunden nach der Einsaat von mir gemachten Vorbehalte, zu behaupten, daß in den normalen und Immunseris die Entwickelung eine bei weitem stärkere als in der Bouillon ist und daß im aktiven wie im inaktiven Immunserum der Pneumococcus, wenn nicht besser, so doch ebensogut wuchert, wie in dem normalen. Es haben also jene Autoren nicht recht, welche behauptet haben, daß das Immunserum in vitro auf den Pneumococcus eine bakterizide oder entwickelungshemmende Wirkung entfalte, und Issaeff ist im Unrecht, wenn er schreibt, daß „unter dem Einfluß der chemischen Prinzipien des Serums der Pneumococcus sich weniger reichlich entwickelt und sich etwas in seiner äußeren Gestalt ändert". Keine Beachtung verdient sodann die Beobachtung von Mosny, welcher findet, daß im Kaninchenimmunserum „eine leichte Trübung gegen den 8. Tag auftritt", sehr langsam zunimmt und gegen den 20. Tag „ein schwaches louchissement" bildet, während „im normalen Serum eine rasche und bedeutende Trübung entsteht mit Bildung eines weißlichen körnigen Satzes nach 48 Stunden, welcher die Hälfte der Röhre einnimmt". Nun gehört meines Wissens diese kulturelle Eigenschaft nicht dem Diplococcus pneumoniae, noch ist es mir gelungen, sie bei den wiederholten Ueberführungen in normalem Serum zu reproduzieren.

„Die Aenderungen in der äußeren Gestalt der Mikroben", auf die Issaeff hinweist, haben keinerlei speziellen Wert, denn, abgesehen von der charakteristischen Gruppierung der Keime (deren weder Issaeff noch Mosny Erwähnung tun), die die einzig spezifische ist, beruhend auf der ziemlich bekannten Erscheinung der Agglutination, wird nur gefunden, daß der Pneumococcus sich mit einer Kapsel versieht und vorzugsweise die lanzenartige Form zeigt, welcher Charakter den mit normalem Serum hergestellten Kulturen gemein ist.

Daß eine inhibierende Wirkung auf die Entwickelung in den Immunseris auch vom höchsten Wert fehlen müsse, war bei dem gegenwärtigen Stand zu vermuten, da es nunmehr, namentlich durch die Untersuchungen von Neufeld und Rimpau[1]) bekannt ist, daß die Vernichtung der Pneumokokken und Streptokokken das Eingreifen des entsprechenden Serums erfordert, aber ausschließlich das Werk der Phagocyten ist. Eher waren die Resultate in betreff der Lebensdauer des Pneumococcus im Kaninchen- und Eselimmunserum nicht vorauszusehen. Auch Mosny, der den Kulturen in normalem Serum ein so kurzes Leben zuschreibt (3—4 Tage), hebt hervor, daß die Kulturen in Immunserum wenigstens einen Monat am Leben bleiben.

1) Neufeld und Rimpau, Dtsche med. Wochenschr. 1904 I. p. 1458. — Dieselben, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 51. H. 2.

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Nun können wir uns eine größere Lebensdauer in den Seris überhaupt durch die Annahme erklären, daß sie durch ihre Zusammensetzung viel bessere Lebensbedingungen bieten als die Bouillon, und daß sie außerdem langsamer jenen Aenderungen entgegengehen, welche in der gewöhnlichen Bouillon in wenigen Tagen eintreten und das Absterben des Keimes bedingen. Diese Vermutung würde unterstützt durch die Beobachtung, daß in den Seris mit Bouillonzusatz der Pneumococcus kürzere Zeit leben bleibt als in den unverdünnten Seris. Auf die gleiche Weise könnten wir uns die üppigere Entwickelung erklären, die der Keim in den Seris überhaupt zeigt. Doch sehen wir nicht, warum im Immunserum der Keim eine längere Lebensdauer haben müsse, als im normalen Serum. Es muß demnach im Immunserum eine besondere Beschaffenheit angenommen werden, welche eine Erhöhung des Vegetiervermögens des Keimes zur Wirkung hat.

Was den Einfluß der Sera auf die Virulenz der Pneumokokken anbelangt, so ist die erste Tatsache, die sich aus den mitgeteilten Versuchen ergibt, die ziemlich merkliche Abschwächung, welcher der sich im aktiven wie inaktiven Immunserum entwickelnde Keim entgegengeht.

Dieser Schluß wird uns ganz besonders geliefert durch die Versuche mit den Tochterbouillonkulturen, denn gegen die beiden anderen (Einimpfung von vollen Serumkulturen, Einimpfung von ausgewaschenen Serumkulturen) sind Einwände nicht ausgeschlossen.

In der Tat lassen sich gegen die Versuche, bei denen die vollen Serumkulturen eingeimpft wurden, zwei Einwürfe erheben, die sich beide auf die bisher aufgestellten Theorieen über die Immunität gegen Bakterien stützen: 1) daß die eventuell noch im Kulturmittel freien spezifischen Ambozeptoren je nach ihrer Menge befähigt sind, den Gang der Infektion zu verlangsamen oder hintanzuhalten; 2) daß inmitten von spezifischen Ambozeptoren entwickelte und von ihrer Entstehung an an sie gebundene Bakterien bei ihrem Eindringen in den tierischen Organismus keine gleiche Wirkung entfalten können, wie die anderen Bakterien (Kontrollkulturen), deren Affinitäten durch die spezifischen Schutzstoffe nicht gesättigt oder durch diese nicht besonders beeinflußt wurden; sie werden je nach den Fällen in toto oder in parte vernichtet werden und das Tier wird überleben oder einer langsamen Infektion entgegengehen; man begeht so den Fehler, als Wirkung eines verminderten pathogenen Vermögens die Erscheinung zu betrachten, die vielmehr die Folge der Anwesenheit spezifischer Schutzstoffe ist.

In bezug auf den ersten Einwurf zeigen die Versuche, die wir in dem zweiten Teil der Arbeit darlegen werden, daß im Kulturboden Immunserum + Bouillon keine freien Ambozeptoren, wenigstens nicht in durch unsere Untersuchungsmethoden nachweisbarer Menge, vorhanden sind. Daß dem aber so sein müsse, läßt sich bis zu einem gewissen Punkt schon jetzt schließen. Bei den Versuchen mit dem Kaninchenimmunserum waren, da 1 ccm = 60—80 I.-E. der Wert des Serums und 0,0025 ccm (= $^1/_{400}$ ccm) die tödliche Mindestdose der Kultur war, in den mit Serum allein hergestellten Kulturen auf jedes Kubikzentimeter 60—80 I.-E. gegenüber 400 tödlichen Mindestdosen und in den aus Serum + Bouillon (1 : 4) gebildeten, 60—80 I.-E. gegenüber 1600 tödlichen Mindestdosen vorhanden.

Bei den Versuchen mit dem Eselimmunserum (1 ccm = 900 I.-E.) wurden für je 1 ccm des Kulturbodens (Serum 1 + Bouillon 4) 180 I.-E.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und 400 t. D. gefunden. Die immunisierenden Prinzipien waren also bedeutend geringer als diejenigen, die zur Sättigung sämtlicher Affinitäten der Bakterien nötig gewesen wären, wodurch es erlaubt ist, das Nichtvorhandensein von noch freien Schutzstoffen in den Serumkulturen anzunehmen.

Der zweite Einwurf, welcher die totale oder partielle Vernichtung der Bakterien im Peritoneum der Kaninchen, weil sensibilisiert, annimmt, ist viel wichtiger als der erste, und strebt dahin, jeden Wert auch den Versuchen zu entziehen, bei denen durch wiederholte Auswaschungen die eventuell freien immunisierenden Prinzipien entfernt wurden, aber die anderen (fast die Gesamtheit) an die Bakterien gebunden zurückblieben. Dieser Einwurf verliert fast seinen ganzen Wert, wenn man die Resultate der angeführten Versuche mit der in den verschiedenen Serumkulturen enthaltenen Ladung an Bakterien und I.-E. vergleicht. Da in der Tat in den Kulturen mit Kaninchenimmunserum (1 ccm = 80 I.-E.) theoretisch höchstens 80 tödliche Dosen außer Kampf gesetzt werden konnten, blieben für jedes Kubikzentimeter Serumkultur noch 320 tödliche Dosen disponibel bei den in Serum allein erhaltenen Kulturen, und 380 bei den anderen in Serum + Bouillon (1:4); die in $^1/_{400}$ ccm (ursprüngliche tödliche Mindestdose) enthaltene Bakterienladung war demnach auf 0,80 bei den ersten, 0,95 bei den letzten herabgegangen.

Nun erklärt eine Verringerung von kaum 0,05 in diesem zweiten Falle nicht vollständig die Langsamkeit oder das Ausbleiben der Infektion, zumal, wenn man berücksichtigt, daß $^1/_{400}$ ccm nicht eben gerade die geringste tödliche Dose der ursprünglichen Kultur darstellt; denn mit einer um einige Hundertstel geringeren Menge sterben die Kaninchen gleichfalls, nicht zwar innerhalb 24 Stunden, aber zwischen 24—30 Stunden.

Um die Erscheinung auf diese Weise zu erklären, müßte man annehmen, daß durch den Kontakt mit den Pneumokokken die Aktivität des Serums bedeutend gestiegen sei, was absurd ist.

Bei den mit Eselimmunserum (1 ccm = 900 I.-E.) hergestellten Kulturen ist theoretisch die Bakterienladung von $^1/_{400}$ ccm bedeutend mehr reduziert, denn in denen mit Bouillonzusatz (1:5) entspricht sie 0,55 der ursprünglichen, während sie in den anderen ohne Bouillonzusatz eine negative Zahl ist, weil ein Ueberschuß an Immunstoffen vorhanden ist. Infolgedessen hätten die ersten höchstens eine chronische Infektion bedingen dürfen, während die zweiten hätten wirkungslos bleiben müssen. Praktisch dagegen wird beobachtet, daß sowohl mit den ersten wie mit den zweiten einige Kaninchen sterben, andere davonkommen, und daß im ganzen die Resultate eben nur etwas ausgeprägter sind, als die mit den Kaninchenserumkulturen erhaltenen.

Jedenfalls können wir zur Lösung der Frage, ob die Modifikation eine reelle oder nur scheinbare ist, die Versuche mit den Bouillonkulturen, den Tochterkulturen der Serumkulturen, heranziehen, die sich außerhalb des Einflusses der aktiven Prinzipien des Immunserums entwickelt haben.

Die genannten Versuche zeigen, daß die Bouillontochterkulturen der Immunserumkulturen weniger virulent sind als die den Kulturen in normalem Serum und in Bouillon entsprechenden.

Wir können demnach schließen, daß **der Pneumococcus in Kontakt mit den aktiven Prinzipien des aktiven wie**

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

inaktivierten Immunserums einer merklichen reellen Herabsetzung seiner Virulenz entgegengeht, welche, wenigstens dem Anscheine nach, nicht in direktem Zusammenhang mit der Menge der immunisierenden Prinzipien des Serums steht und sich außerdem auf die nachfolgenden, sich außerhalb des Einflusses des Serums entwickelnden Generationen überträgt.

Die dargelegten Resultate stehen nicht in Einklang mit denjenigen anderer Autoren, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigten.

Mosny bemerkt kurz, daß, während im normalen Serum die Entwickelung eine rasche ist und am 3.—4. Tage Vegetiervermögen und Virulenz verloren sind, im Immunserum die Entwickelung eine sehr schwierige ist, die Virulenz aber sich nicht abschwächt, so daß sie sich noch nach 5—6 Tagen wie am 1. Tage zeigt und erst gegen die 6.—7. Woche zusammen mit dem Vegetiervermögen abfällt.

Der Verfasser beschreibt kulturelle Eigenschaften, die von keinem anderen angetroffen worden sind und nicht die des Pneumococcus scheinen. Merkwürdig ist es sodann, daß nach 5—6 Wochen, d. h. wenn der Keim am Absterben ist, die Virulenz wie am 1. Tage sein soll, wenn nämlich die Entwickelung gleich Null ist, da diese nach Aussage des Verfassers erst gegen den 8. Tag eben erst wahrnehmbar ist, um das Optimum gegen den 20. Tag zu erreichen.

Arkaroff beobachtete, daß, während die vollen und ausgewaschenen Kulturen eine bedeutende Abschwächung gegenüber denjenigen in normalem Serum zeigen, die Bouillontochterkulturen das Kaninchen töten, und zwar bei viel kleinerer Dose. Der Autor verwendete alte Serumkulturen (4, 6, 10 Tage), und zwar nicht alle aus der nämlichen Zeit; ihre Virulenz war demnach alteriert, und zwar in verschiedenem Grade.

Issaeff hat gesehen, daß die Serumtochterkulturen virulenter sind als die vollen Serumkulturen, und schließt, daß „das Serum vom geimpften Kaninchen nicht die Eigenschaft besitzt, die Virulenz des Pneumococcus abzuschwächen“. Es scheint jedoch, daß die experimentellen Daten nicht diesem Schluß entsprechen und daß vielmehr aus ihnen sich eine mit der unsrigen übereinstimmende Anschauung ergeben könnte. Abgesehen davon, daß die tödliche Dose seiner Kulturen zwischen sehr weite Grenzen, von 1 bis 2,5 ccm, gesetzt ist, findet Verfasser bei Einimpfung der filtrierten und auf Papierfilter ausgewaschenen Kulturen, daß „trotz des großen Verlustes an Mikroben und einer gewissen an den Mikroben und ihren Kapseln haften gebliebenen Menge Serum“ von 16 mit ausgewaschenen Mikroben geimpften Kaninchen 14 in 30—70 Stunden starben, während von 17 mit nicht ausgewaschenen Kulturen geimpften Kaninchen 12 in 42—152 Stunden eingingen und 5 überlebten.

Hier setzt er gleich hinzu, daß „die mit Bruttokulturen in normalem Serum geimpften Kaninchen der Allgemeininfektion und dem Tod nicht entgegengehen“. Etwas weiter unten schreibt er dagegen, daß von den Kulturen in normalem Serum, die Bruttokulturen 3 Kaninchen in 20, 24, 30 Stunden und die ausgewaschenen in 42, 42, 60 Stunden töten.

Also, die Kulturen in normalem Serum töten schneller als die in Immunserum. Der Gegensatz zwischen Schlußfolgerung und experimentellen Daten ist evident.

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Auf welchen der Bestandteile des Immunserums ist die Herabsetzung der Virulenz zurückzuführen? Wie entsteht dieselbe?

Sicher ist ein Einfluß des Alexins auszuschließen, da dieses im inaktivierten Serum nicht mehr vorhanden ist. Ebensowenig kann die Abschwächung einem anderen normalen Bestandteil des Serums zugeschrieben werden, weil im normalen Serum die Virulenz sich im Gegenteil erhöht zeigt. Es bleibt demnach nichts anderes übrig, als sie auf Rechnung des oder der während der Immunisierungsbehandlung neugebildeten Stoffe zu setzen.

Mit welchem Mechanismus letztere die Abschwächung des Keimes bewirken, ist nicht leicht festzustellen. Es lassen sich da nur Hypothesen vorbringen, inbezug auf die es angezeigt ist, an die wichtigen Untersuchungen von Pfeiffer und Friedberger[1]) zu erinnern. Diese Forscher sind bei ihren Untersuchungen über den Choleravibrio zu dem Schlusse gekommen, daß die Virulenz der Vibrionen an die Fähigkeit gebunden ist, die diese besitzen, eine größere oder geringere Menge spezifischer Immunkörper zu fixieren; die verschiedene Bindungsfähigkeit oder Avidität für die Immunkörper würde von dem Zustand größeren oder geringeren Trophismus des Bakterienrezeptorenapparates abhängen. Daraus folgt, daß, wenn in den Organismus sehr avide Bakterien, d. h. mit hypertrophischem Rezeptorenapparat, sei es auch in spärlicher Anzahl, eindringen, ein kleiner Teil von ihnen genügt, um die ganze Quantität Schutzstoff, welcher sich in jenem Moment an der Eintrittstelle befindet, zu binden, während die übrigen sich ungestört vermehren werden, die Infektion hervorrufend.

Im Fall wenig avider Bakterien dagegen, d. h. mit hypotrophischem Rezeptorenapparat genügt der in jenem Moment verfügbare Schutzstoff, auch wenn knapp, um sie alle zu sättigen und ihre Vernichtung herbeizuführen, auch wenn sie in großer Zahl sind. Die Abschwächung, der die Bakterien auf den gewöhnlichen Nährböden entgegengehen, wäre der Ausdruck der Atrophie des Rezeptorenapparates, vergleichbar, wie Pfeiffer gut sagt, mit der Untätigkeitsatrophie, welche irgend ein Organ trifft. Daher müßte, wenn die Bakterienrezeptoren funktionell aktiv gehalten werden, je nach den Fällen die Erhaltung oder Erhöhung der Virulenz erzielt werden. Dies ist in der Tat der Fall, wenn die Bakterien durch den Tierkörper geschickt werden. Die beste Bestätigung der Pfeifferschen Theorie ist jedoch dadurch gegeben, daß „die Konservierung der Virulenz auch außerhalb des tierischen Organismus in solchen Medien erzielt werden kann, welche an spezifischen Immunkörpern reich sind und die Rezeptoren in Funktion erhalten". In der Tat fand Pfeiffer bei Züchtung des Choleravibrio in Nährböden mit Zusatz von Choleraimmunserum, daß die Virulenz sich unverändert erhielt. Walker[2]) konstatierte, daß der Typhusbacillus, im bakteriolytischen Kaninchenserum gezüchtet, an Virulenz zunahm.

Die Theorie von Pfeiffer scheint jedoch nicht auf sämtliche Bakterienspecies verallgemeinert werden zu können. Wenn in der Tat Strong[3]) und andere für die Cholera die Resultate Pfeiffers be-

1) Pfeiffer u. Friedberger, s. l. c. Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. 1903. Bd. 34.

2) Walker, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 33. p. 279.

3) Strong, zit. bei Wassermann.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stätigen konnten, so fand Wassermann[1]) bei seinen Versuchen mit dem Tyhpusbacillus, daß das Bindungsvermögen für die Ambozeptoren nicht in Zusammenhang mit der Virulenz steht, ja daß dieses sogar größer ist in den weniger virulenten Kulturen. Petterson[2]) sah, daß verschiedene Typhusstämme, „sowohl virulente wie avirulente, alle gleichgroßes Bindungsvermögen für die zu ihnen passenden Ambozeptoren im Serum zeigen".

Was den Pneumococcus angeht, so konnte nicht sicher festgestellt werden, ob die Virulenz mit der Fixierungsfähigkeit in Zusammenhang steht. Denn die Zahl der Fehlerquellen ist eine große, einmal, weil mit dem Antipneumokokkenserum keine sehr genaue quantitative Bestimmung möglich ist (wie es dagegen beim Antityphus- und Anticholeraserum der Fall ist), andererseits, weil es durchaus nicht gelingt, in vivo auch einen kleinen Teil der I.-E. nachzuweisen, welche in vitro fixiert wurden. Immerhin neigen wir zu der Annahme, daß sehr virulente Pneumokokken fähig sind, dem Serum eine größere Menge Immunstoff zu entziehen, als zu ihrer Vernichtung in vivo notwendig wäre. In der Tat besaß bei einigen Versuchen nach dem Kontakt (im Eisschrank) zwischen einer bestimmten Anzahl tödlicher Dosen und einer bestimmten Menge Serum die durch Zentrifugieren getrennte Flüssigkeit keinerlei immunisierende Wirksamkeit mehr und zeigte so, daß sie der vielen I.-E., die sie im Ueberschuß besaß, entkleidet worden war.

Wir haben vor, das interessante Argument wieder aufzunehmen. Jedenfalls muß man in unserem Fall, da der Pneumococcus nach langem Kontakt mit den spezifischen Immunkörpern eine Abnahme der Virulenz zeigte, bei momentaner Annahme der Hypothese Pfeiffers schließen, daß der Rezeptorenapparat, anstatt zu hypertrophieren oder seinen anfänglichen Trophismus zu bewahren, der Atrophie entgegengegangen ist.

Dieser bedeutende Unterschied im Verhalten ist gegenwärtig zu halten, weil auch durch andere Erscheinungen der Pneumococcus von der Mehrzahl der Bakterien mit Endotoxinen stark abweicht, und man ohne Furcht, einen großen Fehler zu begehen, sagen kann, daß er nach dem Gesichtspunkt der Immunitätserscheinungen hin fast eine Klasse für sich allein bildet.

Wie in diesem Fall die Hypotrophie entsteht, erklärt uns die Pfeiffersche Lehre nicht, sicher ist jedoch, daß sie in Gegenwart von spezifischen Immunkörpern erfolgt. Sie ist also nicht als Untätigkeitsatrophie zu betrachten, da der Keim rings um sich die nötigen Elemente hat, um sich zu üben. Annehmen könnte man, daß nach Sättigung der haptophoren Gruppen seines Protoplasmas durch die affinen Immunkörper das Bakterium keine weiteren erzeugen könne. Man gelangt so zu der Vorstellung, daß die Virulenz des Pneumococcus aufs innigste verknüpft ist mit der Anwesenheit dieser besonderen protoplasmatischen Gruppen und mit der mehr oder weniger ausgesprochenen Fähigkeit des Keimes, stets neue davon zu erzeugen, sobald die ersten inaktiv geworden sind. Weiter ist zu schließen, daß die Wirkung der pneumonischen Immunkörper keine katalytische ist (wie bei den Choleraimmunkörpern angenommen werden kann), d. h. das Resultat einer

1) Wassermann, Festschr. z. 60. Geburtst. v. Rob. Koch. 1903.
2) Petterson, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 38. H. 1.

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

einfachen Adhäsion mit den hypothetischen Rezeptoren, sondern in einer innigeren Vereinigung im biochemischen Sinne besteht, die zur Lähmung einiger Lebenserscheinungen der Bakterien führt und besonders derjenigen, an welche die Virulenz des Keimes gebunden ist[1]).

3. Aus den angeführten Versuchen ergibt sich eine weitere wichtige Tatsache inbezug auf die Konstitution des Bakterienrezeptorenapparates und die Identität oder Nichtidentität der relativen Ambozeptoren.

Pfeiffer nimmt an, daß „die Immunkörper der verschiedenen Tierspecies voneinander spezifisch verschieden seien". — Was den Rezeptorenapparat angeht, so muß angenommen werden, daß er, wenigstens bei einigen Bakterien, eine sehr komplexe Konstitution besitzt, resultierend aus differenten Rezeptoren inbezug auf die Ambozeptoren der verschiedenen Tierarten. Im Fall des Pneumococcus hätten, wenn diese Differenzierung bestünde, bei den Kaninchen durch gesonderte Absättigung der Affinität des Keimes mit Ambozeptoren von Kaninchen und Esel differente Resultate erzielt werden müssen.

In der Tat begreift man hei Annahme der Nichtidentität der letzteren nicht, warum die Immunkörper des Esels die Hypotrophie auch jenes Teiles des Rezeptorenapparates der Bakterien hätten bedingen sollen, welcher für die Ambozeptoren des Kaninchens empfindlich ist. Es muß daher geschlossen werden, daß den pneumonischen Immunkörpern, wenigstens denjenigen des Kaninchens und des Esels, identische Rezeptoren entsprechen und umgekehrt die Immunkörper des Kaninchens und des Esels dem Pneumococcus gegenüber nicht untereinander verschieden sind.

4. Wir haben gesehen, daß die mit Kulturen in normalem Serum geimpften Kaninchen eher sterben als die mit Bouillonkulturen geimpften Kontroltiere. Im Unterschied zu dem, was bei dem Immunserum der Fall ist, möchte es also scheinen, daß im normalen Serum die Virulenz des Pneumococcus sich verschärft.

Die Erscheinung ist eine nur scheinbare. In der Tat ist zu bedenken, daß das normale Blutserum für den Diploccocus, wie auch für andere pathogene Keime einen bedeutend besseren Nährboden darstellt, als die gewöhnliche Bouillon. In ihm entwickelt sich das Bakterium üppiger und schwächt sich weniger rasch ab. Daraus folgt, daß unter sonst gleichen Bedingungen gleiche Volumina von Kulturen in Bouillon und in normalem Serum eine sehr verschiedene Anzahl von Keimen, die noch dazu verschieden abgeschwächt sind, enthalten. In dem in Rede stehenden Fall stellten die den Kontrolltieren eingeimpften Bouillonkulturen in den beiden ersten Versuchsreihen (Einimpfung von vollen Serumkulturen und ausgewaschenen Serumkulturen) bereits eine zweite Ueberführung dar und in der dritten Versuchsreihe (Einimpfung von Bouillontochterkulturen) eine dritte Ueberführung; der Pneumococcus hatte also bereits den ungünstigen Einfluß des Bodens verspürt, hatte sich abgeschwächt und sein Infektionsvermögen berührte die mit jener gegebenen Dose vereinbare unterste Grenze. Aus diesem Grund hatte die Infektion bei den Kaninchen einen weniger raschen Gang. Dahingegen stellten die Serumkulturen und Bouillontochterkulturen der

1) In einer neueren Arbeit hat Zangger (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 1. p. 193—217) nachzuweisen gesucht, daß die Immunitätsreaktionen (Wirkung der Opsonine, Phagocytose, Agglutination, Auflösung etc.) Erscheinungen wesentlich kolloider Art sind, ja sogar spezielle Formen des interessanten Problems der Kolloidmembranen.

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

letzteren ebenfalls eine zweite und dritte Ueberpflanzung vor, die Parasiten aber hatten sich in einem geeigneteren Boden entwickelt.

Endlich ist zu erwähnen, daß, da mit den Kulturen in Anbetracht der verschiedenen Widerstandskraft der Kaninchen keine mathematisch genauen quantitativen Bestimmungen möglich sind, $^1/_{400}$ ccm nicht die eben geringste tödliche Dose der ursprünglichen Kultur war, sondern eine Dose, die die Kaninchen in 24 Stunden sicher tötete.

Auf diese Weise sind die in Tabelle VII und XII zusammengestellten Resultate zu deuten, bei denen Kulturmengen eingeimpft wurden, die etwas unter der tödlichen zurückbleiben.

II. Versuche mit dem Streptococcus.

Da diese Versuche mit derselben Technik geführt wurden, wie die bereits für den Pneumococcus beschriebenen, kann ihre Besprechung kürzer gehalten werden.

Der Streptococcus war ebenfalls auf Seidenfäden fixiert; die Einsaat eines derselben in gewöhnliche Bouillon gab eine Kultur, welche am 3. Entwickelungstage Kaninchen von 1000 g Gewicht in 24—48 Stunden bei der Dose von $^1/_{100}$ ccm peritoneal tötete.

Von aktiven Sera gegen den Streptococcus wurden verwendet Kaninchenserum und Pferdeserum (Marmoreksches Serum).

Herstellung des Kaninchenimmunserums. — Die Immunisierung von 6 Kaninchen von 2000 g Gewicht geschah nach der Methode von Neufeld. Mit bei 58° C sterilisierten Kulturen [1]) wurden zwei Einimpfungen gemacht. Die Blutentziehung geschah 15 Tage nach der Injektion von lebender Bouillonkultur.

Zur Bestimmung des Immunisierungswertes des Blutserums wurde 5 Kaninchen vom mittleren Gewicht von 1000 g je 1 ccm Serum ins Peritoneum eingeimpft und nach 3 Stunden auf dem gleichen Wege 10, 20, 40, 60, 80 tödliche Mindestdosen. Von ihnen zeigten die zwei ersten keinerlei Störung, das 3. und 4. starben gegen den 8. Tag an Septikämie mit peritonealer Lokalisation, das 5. starb am 3. Tage an Septikämie. Drei Paaren von Kaninchen wurden je 1 ccm Serum und nach 2 Stunden respektive 20, 30, 40 tödliche Dosen eingeimpft. Die 4 ersten überlebten, während von denen des dritten Paares, welche 40 tödliche Dosen erhalten hatten, das eine nach 4 Tagen starb, das andere nach 10 Tagen. Folglich war 1 ccm Serum imstande, in vivo sicher bis 30 tödliche Dosen unserer Bouillonkultur zu neutralisieren, d. h. wenn wir als I.-E. die Mindestquantität Serum bezeichnen, die notwendig ist, das Tier gegen eine tödliche Dose zu schützen, so enthielt 1 ccm Serum des immunisierten Kaninchens 30 I.-E.

A. Wirkung der Immunsera auf die morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften des Streptococcus.

I. Versuche mit dem Kaninchenimmunserum.

a) Wirkung des Serums auf die morphologischen und kulturellen Eigenschaften. — Zu verschiedenen sterilen, 2 ccm Bouillon enthaltenden Röhren werden respektive $^1/_2$ ccm aktives Immunserum, $^1/_2$ ccm inaktiviertes Immunserum, $^1/_2$ ccm normales

1) Marmorek, Annal. d. l'Instit. Pasteur. T. 9. p. 593.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Serum, $^1/_2$ ccm inaktiviertes normales Serum hinzugesetzt. Eine Kontrollröhre enthält 2,5 ccm Bouillon. In ein jedes wurde dann ein Tropfen einer 3-tägigen Streptokokkenbouillonkultur fallen lassen und die Röhren in den Brutschrank bei 32° C gestellt.

Kein Unterschied konnte bei der mikroskopischen Untersuchung der Kulturen konstatiert werden; nur wurde beobachtet, daß in den Seris das kleinflockige Präzipitat (nach 48-stündiger Entwickelung) stärker war als in der Bouillon; außerdem fragmentierten sich die Flöckchen beim Schütteln leichter in den Kulturen in normalem Serum als in denjenigen mit Immunserum.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der mit gleichen Mengen der verschiedenen Serumkulturen (1 Normalöse) hergestellten und mit der Gram-Methode gefärbten Präparate wird gefunden, daß, während im normalen Serum die Kokken sich zu ziemlich langen Ketten vereinigt zeigen, im Immunserum die Ketten spärlich sind und vielmehr die Form des konglomierten Streptococcus vorherrscht. Die Resistenz gegen Gram ist nicht verändert. Kein Unterschied besteht zwischen den Kulturen in aktivem Serum und denjenigen in inaktiviertem Serum. In den aus der Bouillon erhaltenen Präparaten werden kürzere und spärlichere Kettchen als im normalen Serum beobachtet.

Durch Aufbewahren der oben genannten Kulturen und der weiteren, die im Laufe der Versuche bereitet wurden, im Dunkeln und bei Zimmertemperatur und durch Vornahme von Ueberpflanzungen alle 4—5 Tage wurde beobachtet, daß, während die Bouillonkulturen nach höchstens 9—10 Tagen keine Entwickelung mehr geben, die in Serumbouillon viel länger, bis zu 2—3 Monaten, am Leben bleiben, und zwar besteht kein Unterschied im Verhalten zwischen dem normalen Serum und dem Immunserum. Doch ist zu bemerken, daß eine gewisse Zeit nach der Einsaat (20—40 Tage) die Ueberpflanzungen in gewöhnliche Bouillon nicht immer positiv ausfallen, während die in Serumbouillon gemachten stets Erfolg haben. Dies ist offenbar darauf zurückzuführen, daß das normale Kaninchenserum ein sehr günstiger Kulturboden für den Streptococcus ist. Auf diese Weise hat hier die Lebensdauer von Serumkulturen bis über 3 Monate nach der Einsaat konstatiert werden können.

a) Wirkung des Serums auf die Virulenz. — α) Es wurden nur zwei Reihen von Versuchen angestellt. In der einen Reihe wurden die 3-tägigen Kulturen in Serumbouillon (1 : 5), in der anderen die ebenfalls 3-tägigen Bouillontochterkulturen eingeimpft. Die in Tabelle XI bezw. XII zusammengestellten Resultate zeigen, daß kein Unterschied im Verhalten gegen den Streptococcus zwischen dem Immunserum und dem normalen Serum besteht, und daß das aktive und das inaktivierte Immunserum sich in gleicher Weise verhalten. In der Tat starben von den mit den Kulturen in Immunserum und den entsprechenden Bouillontochterkulturen geimpften Kaninchen, mit Ausnahme von zweien, die innerhalb 24 Stunden eingingen, die übrigen fast gleichzeitig mit den mit den Kulturen in normalem Serum (1—3 Tage) geimpften. Die mit den Bouillonkulturen geimpften Kontrolltiere gingen in 2—5 Tagen zugrunde und einige überlebten. Es konnte so nur geschlossen werden, **daß das Kaninchenimmunserum, sei es aktiv oder inaktiviert, keinerlei abschwächende Wirkung auf den Streptococcus ausübt.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

β) Wir legten uns die Frage vor, ob es möglich wäre, durch wiederholte Ueberführungen in den Seris einen Unterschied im Verhalten nachzuweisen, der in den Kulturen 1. Ueberpflanzung ganz und gar nicht zutage trat. Nach Herstellung der Kulturen in Immun- und Normalserumbouillon, wie oben beschrieben, wurden alle 3 Tage (Periode des Entwickelungs**optimum**) Ueberpflanzungen in Böden von je gleicher Zusammensetzung gemacht. Nach 6 Ueberführungen wurden die Tochterkulturen in Bouillon gemacht und die Einimpfungen in Kaninchen von gleichem Gewicht vorgenommen. Es ergab sich, daß die aus der Immunserumkultur stammenden Streptokokken ihre Virulenz (tödliche Mindestdose = $^1/_{100}$ ccm) fast unverändert bewahrten, während bei denjenigen aus der Normalserumkultur die Virulenz auf ungefähr $^1/_2$, $^1/_4$ der anfänglichen herabgegangen war (siehe Tabelle XIII).

γ) Unter Aufbewahrung der verschiedenen Serumkulturen im Dunkeln bei Zimmertemperatur konnte durch Einimpfen von Bouillontochterkulturen in Kaninchen in Abständen von 4—5 Tagen konstatiert werden, daß, während im normalen Serum die Virulenz progressiv herabgeht und sich schließlich in 20—30 Tagen verliert, im Immunserum die Virulenz sich mit ganz kleinen Variationen 8—10 Tage lang erhält, um dann langsam abzunehmen. Doch ist es bis nach 30—40 Tagen nach der Einsaat möglich, kleine Kaninchen zu töten, wenn auch nur mit stärkeren Dosen (2—4 ccm) der Bouillontochterkultur.

Tabelle XI.

Kaninchenimmun- und Normalserum. — Streptococcus.

Peritoneale Einimpfung von 3-tägigen vollen Kulturen.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Kulturmenge ccm	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum ccm 0,5	950	$^1/_{100}$	† nach ca. 28 Std.
	+ Bouillon „ 2,0	975	„	† „ „ 24 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1000	„	† „ „ 30 „
	+ Bouillon „ 2,0	990	„	† „ „ 24 „
	Nährbouillon „ 2,5	1020	„	† „ „ 48 „
		1020	„	† „ „ 48 „
II	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	1050	„	† „ „ 32 „
	+ Bouillon „ 2,0	1080	„	† „ „ 26 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	1100	„	† „ „ 26 „
	+ Bouillon „ 2,0	1070	„	† „ „ 36 „
	Nährbouillon „ 2,5	1030	„	† „ „ 52 „
		1020	„	† „ „ 50 „
III	Inaktiviertes Immunserum „ 0,5	1000	„	† „ „ 16 „
	+ Bouillon „ 2,0	980	„	† „ „ 30 „
	Inaktiviertes Normalserum „ 0,5	950	„	† „ „ 34 „
	+ Bouillon „ 2,0	950	„	† „ „ 36 „
	Nährbouillon „ 2,5	970	„	† „ „ 48 „
		980	„	† „ „ 54 „
IV	Aktives Immunserum „ 0,5	950	„	† „ „ 36 „
	+ Bouillon „ 2,0	920	„	† „ „ 36 „
	Aktives Normalserum „ 0,5	900	„	† „ „ 32 „
	+ Bouillon „ 2,0	925	„	† „ „ 40 „
	Nährbouillon „ 2,5	940	„	† „ „ 54 „
		960	„	† „ „ 56 „

Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle XII.
Kaninchenimmun- und Normalserum. — Streptococcus.
Peritoneale Einimpfung von 3-tägigen Bouillontochterkulturen.

No. des Versuches	Konstitution der Mutterkultur		Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge Bouillon-kultur ccm	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	ccm 0,5	950	$^1/_{100}$	† nach ca. 42 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	930	„	† „ „ 48 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	900	„	† „ „ 36 „
	+ Bouillon	„ 2,0	910	„	† „ „ 42 „
	Nährbouillon	„ 2,5	920	„	† „ „ 48 „
			920	„	† „ 4 Tagen
II	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	985	„	† „ ca. 40 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	1015	„	† „ „ 48 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	1020	„	† „ „ 48 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1000	„	† „ „ 46 „
	Nährbouillon	„ 2,5	970	„	† „ 3 Tagen
			980	„	† „ 5 „
III	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	830	„	† „ ca. 68 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	820	„	† „ „ 64 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	790	„	† „ „ 70 „
	+ Bouillon	„ 2,0	810	„	† „ „ 68 „
	Nährbouillon	„ 2,5	840	„	† „ 4 Tagen
			850	„	überlebt
IV	Aktives Immunserum	„ 0,5	1080	„	† „ ca. 52 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	1050	„	† „ „ 52 „
	Aktives Normalserum	„ 0,5	1040	„	† „ „ 54 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1070	„	† „ „ 48 „
	Nährbouillon	„ 2,5	1100	„	† „ 5 Tagen
			1100	„	überlebt

Tabelle XIII.
Kaninchenimmun- und Normalserum. — Streptococcus.
Peritoneale Einimpfung von 3-tägigen Bouillontochterkulturen nach 6 Ueberführungen im Mutterboden.

No. des Versuches	Konstitution des Mutterbodens		Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge Tochter-kultur ccm	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	ccm 0,5	1000	$^1/_{90}$	† nach ca. 48 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	1030	„	† „ „ 52 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	1050	„	überlebt
	+ Bouillon	„ 2,0	1050	„	„
	Nährbouillon	„ 2,5	990	„	„
			1010	„	„
II	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	950	$^1/_{100}$	† nach ca. 60 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	975	„	† „ „ 60 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	980	„	überlebt
	+ Bouillon	„ 2,0	980	„	„
III	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	1100	$^1/_{80}$	† innerhalb 24 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	1070	„	† „ 24 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	1040	„	† nach ca. 80 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1050	„	überlebt
IV	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	960	$^1/_{20}$	† nach ca. 24 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	1000	„	† innerhalb 24 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	1000	„	† nach ca. 72 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1010	„	† „ „ 70 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

II. Versuche mit dem Marmorekschen Serum.

Um festzustellen, ob ein Serum von ausgeprägterem Immunisierungswert und von einer anderen Tierart stammend, fähig wäre, in einem in Kaninchen gezüchteten Keim andere oder stärkere Aenderungen herbeizuführen als die soeben beschriebenen, wurde das Antistreptokokkenserum von Marmorek verwendet. Als Kontrolle bedienten wir uns des normalen Pferdeserums.

Bei Bestimmung des Immunisierungswertes wurde gefunden, daß 1 ccm desselben, 3 Stunden vorher in die Peritonealhöhle eingeimpft, imstande war, Kaninchen von 900—1000 g Körpergewicht gegen die (ebenfalls peritoneale) Injektion von 60 tödlichen Mindestdosen einer 3-tägigen Bouillonkultur zu schützen.

a) Morphologische und kulturelle Eigenschaften wie bei den Versuchen mit dem Kaninchenserum.

b) Bei der Untersuchung der Virulenz waren die Resultate identisch mit dem mit dem Kaninchenserum erzielten (s. Tabellen XIV, XV, XVI).

c) Die im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufbewahrten Serumkulturen bleiben sehr lange am Leben, bis zu 2—3 Monaten. Die Virulenz erhält sich fast unverändert für eine Höchstdauer von 10 bis 15 Tagen, worauf die Abschwächung beginnt, welche sich rascher im normalen Serum als im Immunserum vollzieht.

Tabelle XIV.

Pferdeimmun- und Normalserum. — Streptococcus.

Peritoneale Einimpfung voller Kulturen von 3 Tagen Entwicklung.

No. des Versuches	Konstitution des Kulturbodens		Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Kulturmenge ccm	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	ccm 0,5	900	1/100	† nach ca. 26 Std.
	+ Bouillon	„ 2,0	940	„	† „ „ 24 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	950	„	† „ „ 28 „
	+ Bouillon	„ 2,0	950	„	† „ „ 28 „
	Nährbouillon	„ 2,5	890	„	† „ „ 50 „
			910	„	† „ „ 50 „
II	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	1110	„	† „ „ 30 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1100	„	† „ „ 32 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	1080	„	† „ „ 24 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1120	„	† „ „ 30 „
	Nährbouillon	„ 2,5	1070	„	† „ „ 46 „
			1070	„	† „ „ 48 „
III	Inaktiviertes Immunserum	„ 0,5	1150	„	† „ „ 22 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1130	„	† „ „ 30 „
	Inaktiviertes Normalserum	„ 0,5	1100	„	† „ „ 36 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1110	„	† „ „ 30 „
	Nährbouillon	„ 2,5	1120	„	† „ „ 50 „
			1130	„	† „ „ 54 „
IV	Aktives Immunserum	„ 0,5	1200	„	† „ „ 36 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1230	„	† „ „ 40 „
	Aktives Normalserum	„ 0,5	1190	„	† „ „ 32 „
	+ Bouillon	„ 2,0	1180	„	† „ „ 34 „
	Nährbouillon	„ 2,5	1230	„	† „ „ 54 „
			1220	„	† „ „ 56 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:17 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XV.
Pferdeimmun- und Normalserum. — Streptococcus.
Peritoneale Einimpfung von Bouillontochterkulturen von 3 Tagen Entwickelung.

No. des Versuches	Konstitution der Mutterkultur	Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge der Tochterkultur ccm	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum 0,5 ccm	1040	$^1/_{100}$	† nach ca. 48 Std.
	+ Bouillon 2,0 „	1050	„	† „ „ 48 „
	Inaktiviertes Normalserum 0,5 „	1050	„	† „ „ 52 „
	+ Bouillon 2,0 „	1025	„	† „ „ 48 „
	Nährbouillon 2,5 „	1020	„	† „ 3 Tagen
		1020	„	† „ 4 „
II	Inaktiviertes Immunserum 0,5 „	1000	„	† nach ca. 70 Std.
	+ Bouillon 2,0 „	990	„	† „ „ 64 „
	Inaktiviertes Normalserum 0,5 „	1010	„	† „ „ 56 „
	+ Bouillon 2,0 „	1030	„	† „ „ 56 „
	Nährbouillon 2,5 „	1020	„	überlebt
		1040	„	† nach 5 Tagen
III	Inaktiviertes Immunserum 0,5 „	1100	„	† nach ca. 50 Std.
	+ Bouillon 2,0 „	1080	„	† „ „ 58 „
	Inaktiviertes Normalserum 0,5 „	1075	„	† „ „ 50 „
	+ Bouillon 2,0 „	1070	„	† „ „ 54 „
	Nährbouillon 2,5 „	1050	„	† „ 4 Tagen
		1050	„	† „ 4 „
IV	Aktives Immunserum 0,5 „	1010	„	† nach ca. 48 Std.
	+ Bouillon 2,0 „	1010	„	† „ „ 56 „
	Aktives Normalserum 0,5 „	1000	„	† „ „ 50 „
	+ Bouillon 2,0 „	980	„	† „ „ 52 „
	Nährbouillon 2,5 „	970	„	† „ 4 Tagen
		980	„	† „ 4 „

Betrachtungen.

Bei Prüfung der bei unserer Untersuchung über die Virulenz des Streptococcus erzielten Resultate ergibt sich:

1) Das Immunserum, sei es aktiv oder inaktiviert, bedingt keinerlei unmittelbare Modifikation in der Virulenz des Streptococcus, sondern erhält sie bei den verschiedenen Ueberführungen in ihm unverändert. Wem bekannt ist, wie rasch der Streptococcus sich ohne die Durchgänge durch den tierischen Organismus abschwächt, kann dieses Resultat nicht unwichtig erscheinen.

Eine solche Erscheinung nun kann nur den thermostabilen aktiven Prinzipien des inaktivierten Immunserum zugeschrieben werden, da sie nicht in dem inaktivierten normalen Serum eintritt, wo vielmehr der Streptococcus bei einer gleichen Anzahl von Ueberführungen unter den nämlichen Bedingungen sich abgeschwächt zeigt. Bei Akzeptierung der Theorie von Pfeiffer, welche, obwohl sehr hypothetisch, deshalb nicht minder genial ist, können wir annehmen, daß der Bakterienrezeptorenapparat, da er sich in Gegenwart von spezifischen Immunkörpern befindet, nicht der Atrophie anheimfällt, wie sie rasch in der Bouillon und langsamer in dem normalen Serum eintritt (wo, wie Pfeiffer nachgewiesen hat, obwohl in spärlicher Anzahl, spezifisch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XVI.
Pferdeimmun- und Normalserum. — Streptococcus.
Peritoneale Einimpfung von 3-tägigen Bouillontochterkulturen nach 6 Ueberführungen im Mutterboden.

No. des Versuches	Konstitution des Mutterbodens		Gewicht der geimpften Kaninchen g	Eingeimpfte Menge der Tochterkultur ccm	Ausgang
I	Inaktiviertes Immunserum	0,5 ccm	950	$^1/_{100}$	† nach 3 Tagen
	+ Bouillon	2,0 „	950	„	† „ 3 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	930	„	überlebt
	+ Bouillon	2,0 „	945	„	„
	Nährbouillon	2,5 „	920	„	„
			900	„	„
II	Inaktiviertes Immunserum	0,5 „	1025	$^1/_{80}$	† nach ca. 56 Std.
	+ Bouillon	2,0 „	1030	„	† „ „ 52 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	1030	„	überlebt
	+ Bouillon	2,0 „	1050	„	„
III	Inaktiviertes Immunserum	0,5 „	970	$^1/_{40}$	† nach ca. 26 Std.
	+ Bouillon	2,0 „	1000	„	† innerhalb 24 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	1010	„	† nach 4 Tagen
	+ Bouillon	2,0 „	1035	„	† „ 5 „
IV	Inaktiviertes Immunserum	0,5 „	1100	$^1/_{80}$	† nach ca. 20 Std.
	+ Bouillon	2,0 „	1085	„	† „ „ 18 „
	Inaktiviertes Normalserum	0,5 „	1060	„	† nach 3 Tagen
	+ Bouillon	2,0 „	1080	„	† nach ca. 68 Std.

differenzierte Ambozeptoren vorhanden sind), sondern sich funktionell aktiv erhält, und demnach bleibt die große Affinität des Bakterium für die Schutzstoffe, d. h. die Virulenz unverändert.

Diese Erscheinung von Bakterien, die bei geübtem Rezeptorenapparat ihre Virulenz bewahren, wäre kein Unikum und erinnert an die andere von Carapelle in dem hiesigen Institut studierte über die Anpassung der Bakterien an die Alexine, denen gegenüber die ersteren einen derartigen Grad von Resistenz erlangen können, daß sie deren auflösender Wirkung sich vollständig entziehen.

2) Das Kaninchen- und das Pferdeimmunserum verhalten sich gleich, obwohl sie von zwei differenten Tierarten stammen; beide lassen dem Kaninchen gegenüber die Virulenz des Streptococcus unverändert.

Es ist demnach zu schließen:

α) Nach dem, was aus, der Feinheit gewisser Erscheinungen gegenüber, so groben und mit unvermeidlichen Fehlern stark behafteten Versuchen zu entnehmen ist, bringt die verschiedene Quantität der Immunkörper nicht, in direktem Zusammenhang, eine verschiedene Modifikation des Bakteriums mit sich.

β) Die Immunkörper des Kaninchens und des Pferdes sind identisch in bezug auf den Streptococcus, und umgekehrt entsprechen den Immunkörpern des Kaninchens und des Pferdes identische Rezeptoren des Bakteriums.

3) Im normalen Serum erscheint die Virulenz gegenüber der Bouillon erhöht. Hier haben dieselben Betrachtungen Gültigkeit wie für den Pneumococcus.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Zweiter Teil.

Einfluß des Pneumococcus und des Streptococcus auf die entsprechenden Immunsera.

Die Meinungsverschiedenheiten über den Mechanismus der Pneumokokken- und Streptokokkenimmunität betreffen die Art und Weise, in der man zur Endphase: Vernichtung und Verschwinden des Bakteriums gelangt. Fast alle Autoren nehmen aber übereinstimmend an, daß die aktiven Prinzipien, um zu wirken, sich an dem Bakterienleib verankern müssen. Ist nun ein aktives Verhalten der Bakterien gegen die von ihnen fixierten Ambozeptoren anzunehmen? Mit anderen Worten, bleibt der Schutzstoff bei seinem Kontakt mit dem entsprechenden Bakterium unverändert oder wird er durch dieses vernichtet?

Die wichtigsten Untersuchungen, welche darüber vorliegen, sind die von Pfeiffer und Friedberger über den Choleravibrio. Diese Forscher sind bei ihren Versuchen zu folgenden Schlüssen gekommen: Selbst die virulentesten Choleravibrionen sind in vitro und auch im Tierkörper ganz und gar ohne Einfluß auf die durch sie fixierten Immunstoffe, ... welche selbst nach der Auflösung der Vibrionen stets quantitativ aktiv wieder auftreten ... auf jeden Fall beträgt der Verbrauch bedeutend weniger als eine Immunitätseinheit.

Meine Untersuchungen wurden in paralleler Weise mit dem Pneumococcus und Streptococcus angestellt, und zwar verwendete ich das Esel- bezw. Pferdeserum, weil diese viel aktiver als die entsprechenden Kaninchensera sind. Von den zahlreichen Versuchen werde ich der Kürze halber je einen pro Reihe anführen, da die Resultate übereinstimmend gewesen sind. Da ich außerdem die gleichen Resultate für beide Krankheitserreger erhalten habe, werde ich nur die mit dem Pneumococcus angestellten Untersuchungen mitteilen.

I. Ich bereitete Verdünnungen von Serum und Bouillon im Verhältnis von 1 : 3, die demnach auf 3 ccm im ganzen je 300 Immunitätseinheiten enthielten.

Nach Einsaat des Pneumococcus hielt ich sie 3 Tage im Brutschrank bei 37° C; dann wurden die so erhaltenen Kulturen durch halbstündiges Erwärmen auf 56° C abgetötet und nach kräftigem Schütteln ins Peritoneum von 3 Kaninchen in der Dosis von je 1 ccm (anfänglich 300 I.-E. enthaltend) eingeimpft. Zwei Kontrollen (A) wurden in derselben Weise behandelte, aber mit normalem Eselserum bereitete Kulturen injiziert und zwei weiteren Kontrollen (B) eine gleiche Serumverdünnung in physiologischer Kochsalzlösung, die ebenfalls 3 Tage bei 37° C gehalten und eine halbe Stunde lang auf 56° C erwärmt worden war.

Nach 3 Stunden[1]) erhielt jedes Kaninchen in die Peritonealhöhle 200 tödliche Dosen (= $^1/_2$ ccm) der lebenden Pneumococcus-Bouillonkultur.

Am nächsten Tage wurden die Kaninchen dann mit Ausnahme der Kontrolle B tot aufgefunden.

In dem Zweifel, daß der Abstand von 3 Stunden nicht hinreichend für die Vernichtung der Bakterien und das Freiwerden der Ambozeptoren

1) Die Einimpfungen lebender Kultur wurden nach 3 Stunden gemacht, um die vollständige Auflösung der an die Ambozeptoren gebundenen Bakterien abzuwarten und so die Vermehrung der neuen Pneumokokken zu verhindern, bevor die Ambozeptoren vollkommen frei waren.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

gewesen sein möchte, und im Zweifel, daß durch eventuellen Verbrauch von Ambozeptoren die injizierten 200 tödlichen Dosen zuviel gewesen sein könnten, wurden die Versuche wiederholt und die Einimpfung lebender Kultur in einem Abstand von 6, 12, 24, 48, 72 Stunden vorgenommen, wobei die Zahl der tödlichen Dosen bis auf 10 herabgesetzt wurde.

In sämtlichen Fällen trat der Tod der Tiere an Septikämie ein, auch derjenigen, denen nur 10 tödliche Mindestdosen injiziert wurden.

Es mußte angenommen werden, daß von den 300 ursprünglich in 1 ccm Serum-Bouillon vorhandenen I.-E. nach der Entwickelung des Pneumococcus nicht einmal 10 im Peritoneum wieder auftraten.

II. Um zu vermeiden, daß bei Einimpfung des vollen Kulturmittels zusammen mit den Bakterien, an die die Ambozeptoren gebunden waren, auch die Stoffwechselprodukte eindrängen, wurden die Versuche mit folgender Modifizierung wiederholt:

Die in der oben beschriebenen Weise erhaltenen und durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 56° C sterilisierten Kulturen in Immunserum-Bouillon wurden 1 Stunde lang auf elektrischer Zentrifuge mit 6000 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert; dann wurde unter allen aseptischen Kautelen die obenstehende Flüssigkeit von dem Sediment getrennt, welches zweimal hintereinander mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und zentrifugiert wurde. Das jeder Röhre entsprechende Sediment wurde darauf in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und kräftig geschüttelt. Darauf wurden 6 Kaninchen vom Durchschnittsgewicht von 1000 g peritoneal geimpft, und zwar 3 mit je 1 ccm der Aufschwemmung und 3 mit je 1 ccm des Zentrifugats. Nach 3 Stunden erhielten von den Tieren der beiden Reihen die zwei ersten je 10 tödliche Dosen und das dritte nur 1 tödliche Dosis.

Resultat: Alle starben in 15—30 Stunden.

Es ergab sich demnach, daß es weder aus der Kulturflüssigkeit noch aus dem Sediment der in ihr entwickelten Bakterien möglich war, im Peritoneum des Kaninchens eine einzige Immunitätseinheit von den 300 ursprünglich darin enthaltenen nachzuweisen.

III. Um das Freiwerden der an die Bakterien gebundenen Immunkörper zu erleichtern, unterzog ich dieselben dem autolytischen Prozeß.

a) Die Immunserumkultur wurde abgetötet und zentrifugiert wie bei den Versuchen der Reihe II und das in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte und kräftig geschüttelte Sediment kam auf 3 Tage in den Brutschrank bei 37° C. Die so erhaltene opaleszierende Flüssigkeit impfte ich in gleicher Quantität 3 Kaninchen von 900—1000 g Körpergewicht ein und machte nach 3 Stunden die peritoneale Injektion von 10, 5, 2 tödlichen Mindestdosen.

Resultat: Wie beim vorausgehenden Versuch.

b) Es wurde die Autolyse der abgetöteten und zentrifugierten Bakterienleiber nach der Methode des Gefrierenlassens (bei 0° C) abwechselnd mit Auftauen (bei 37° C) hervorgerufen.

Die Einimpfungen geschahen wie bei a).

Resultat: Wie bei den vorausgehenden Versuchen.

Es ist zu schließen, daß es nicht einmal bei der Bakterienautolyse möglich ist, auch nur einen kleinen Teil der intra vitam an die Bakterien gebundenen Immunkörper nachzuweisen.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

IV. Um festzustellen, ob dieselben Erscheinungen eintreten, wenn das Serum mit bereits entwickelten Kulturen in Kontakt gebracht wird, wurden 25 ccm einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur, genau mit steriler Pipette abgemessen, 1 Stunde lang mit 6000 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert. Dann wurde unter allen Kautelen das Zentrifugat entfernt und das Sediment in 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und kräftig geschüttelt. Bis auf kleine durch die geringe Einfachheit der Technik unvermeidliche Verluste enthielt jede Volumeneinheit dieser Aufschwemmung mit großer Annäherung dieselbe Menge Bakterien, die in einem gleichen Volumen der ursprünglichen Bouillonkultur enthalten war.

Darauf gab ich zu $2^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung $^1/_2$ ccm Serum und 1 ccm Bakterienaufschwemmung.

Die so erhaltene neue Mischung enthielt eine 400 tödlichen Mindestdosen und 450 I.-.E. entsprechende Quantität Bakterien, wobei die Zahl der I.-E. etwas größer ist als die für die Bakteriolyse notwendige. Ich schüttelte sie tüchtig und hielt sie 6 Stunden im Eisschrank, um die Fixierung der Immunkörper zu ermöglichen, ohne daß die Bakterien an Zahl zunahmen. Darauf sterilisierte ich $^1/_2$ Stunde bei 56° C und in zwei gleiche Teile geteilt wurde die Mischung 2 Kaninchen injiziert, die dann nach 3 Stunden 10 tödliche Mindestdosen erhielten.

Die Kaninchen starben innerhalb 24 Stunden.

Aus diesem Versuche ist zu schließen:

1) Daß das Verschwinden des Immunstoffes auch durch Kontakt mit bereits entwickelten Bakterien erfolgt.

2) Daß auch die I.-E. verschwinden, welche in bezug auf die für die Vernichtung der Bakterien im Peritoneum notwendigen im Ueberschuß sind.

V. Es blieb noch zu zeigen, ob sich die Bindung auch mit abgestorbenen und disgregierten Bakterien vollzieht und ob auch in diesem Falle ein Verschwinden der Immunkörper zu verzeichnen ist.

a) Das 25 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur entsprechende wie in IV erhaltene Sediment wurde in 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und die Aufschwemmung durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 58° C sterilisiert. Nach kräftigem Schütteln wurden 2 ccm derselben (= 800 tödlichen Mindestdosen entsprechende Bakterienmenge) zu einer Verdünnung von 1 ccm Serum (= 900 I.-E.) in 5 ccm physiologischer Lösung gegeben. Die neue Mischung wurde 3 Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten und dann 1 Stunde lang zentrifugiert. Das Sediment und der flüssige Teil wurden getrennt gesammelt und je in zwei gleiche Teile geteilt 2 Kaninchen eingeimpft, denen nach 2 Stunden 5, 2 tödliche Mindestdosen injiziert wurden.

Resultat: wie vorher.

b) Versuch ausgeführt wie der vorstehende, nur daß die Bakterienleiber nach der Abtötung nach der Methode des Gefrierenlassens abwechselnd mit Auftauen autolysiert wurden.

Resultat: wie die vorausgehenden.

Die Bindung und das Verschwinden der aktiven Prinzipien erfolgen also nicht nur durch die lebenden Bakterien, sondern auch durch die abgetöteten und autolysierten.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Betrachtungen.

Was vor allem auffällt bei Betrachtung der erzielten Resultate, ist die Unmöglichkeit mit den beschriebenen Untersuchungsmethoden auch nur einen minimalen Teil der an die entsprechenden Keime gebundenen aktiven Prinzipien des Pneumococcus und Streptococcus nachzuweisen.

Die betreffenden Immunkörper verhalten sich demnach ganz verschieden von den Cholera- und Typhusimmunkörpern, welche nach Auflösung der entsprechenden Bakterien im Peritoneum frei werden, ohne irgendwelche, qualitative oder quantitative, Verminderung erlitten zu haben.

Auf Grund der Versuche I, II, III, IV lag die Vermutung nicht außerhalb der Möglichkeit, daß das Verschwinden der immunisierenden Prinzipien das Werk der Lebenstätigkeit der Bakterien wäre, welche sich inmitten derselben entwickelt hatten oder mit ihnen in Kontakt gekommen waren. Die zu diesem Zwecke angestellten Versuche der Reihe V zeigten, daß diese Vermutung falsch war; daß gegenüber den entsprechenden Immunkörpern der Pneumococcus und Streptococcus eine rein passive Rolle spielen, d. h. sich wie irgendeine Partikel chemischer Substanz verhalten. In der Tat erfolgt Bindung und darauffolgendes Verschwinden der aktiven Stoffe der Sera in gleicher Weise nicht nur mit abgestorbenen Bakterien[1]), sondern auch mit den Produkten der Bakterienautolyse. Dies bestätigt die Anschauung, daß die Bindung des Ambozeptors an das Bakterium und die Beeinflussung, die letzteres durch den ersteren erfährt, auf rein chemische Erscheinungen zurückgehen, vergleichbar im groben mit der Vereinigung, welche unvermeidlich eintritt, wenn eine Säure und eine Base in Kontakt kommen. Es ist die Annahme wahrscheinlich, daß Pneumokokken- und Streptokokkenambozeptor als aktive Prinzipien verschwinden, weil sie eben durch die erfolgte Verbindung mit den Bestandteilen des Bakterienprotoplasmas ihre Individualität einbüßen, während doch diese Verbindung die für die Verteilung der entsprechenden Bakterien im Organismus notwendige und unerläßliche Voraussetzung darstellen würde.

Man könnte einwenden, daß die Ambozeptoren nach erfolgtem Kontakt mit den Bakterien sich nicht deshalb nicht mehr bemerkbar machen, weil sie alteriert sind, sondern deshalb, weil die Bindung eine so enge ist, daß, auch wenn die Bakterien autolysiert werden, die Ambozeptoren stets an den frei gewordenen Rezeptoren haften bleiben.

Daß die Bindung eine sehr innige ist, ist nicht zu bezweifeln. Bewiesen wird dies dadurch, daß weder energisches Schütteln, noch wiederholtes Zentrifugieren hinreichend ist, um die fixierten Ambozeptoren in die Auswaschungsflüssigkeiten übergehen zu lassen.

Aber auch bei den Cholera- und Typhusambozeptoren ist, wie Pfeiffer nachgewiesen hat, die Bindung eine sehr innige, und doch treten dieselben nach Auflösung der entsprechenden Bakterien in Qualität und Quantität unverändert wieder auf.

1) Bereits 1902 wies Centanni nach, daß die Absorption des aktiven Prinzips des Pneumokokkenserums auch durch Kontakt mit abgestorbenen Keimen erfolgt und das Serum der immunisierenden Wirkung beraubt, die es früher besaß. (Accad. medico-chirurgica di Ferrara. 11 gennaio 1902.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich auch, daß ein bedeutender Unterschied im Verhalten zwischen den Cholera- und Typhusambozeptoren einerseits und den Pneumococcus- und Streptococcus-Ambozeptoren andererseits besteht. Dieser Unterschied muß seinen Grund in der verschiedenen Konstitution des Ambozeptors und wahrscheinlich auch des Protoplasmas des Bakteriums, das seine Bildung anregte, haben.

Schließlich ist anzunehmen, daß diese Unterschiede dem verschiedenen Mechanismus nicht fernstehen, mit dem sich die Immunität gegen die Pneumokokken und die Streptokokken vollzieht.

Ja in dieser Hinsicht ist es möglich, gestützt auf die bereits dargelegten Resultate und auf diejenigen glaubwürdiger Forscher, Hypothesen aufzustellen, welche der Wahrheit sehr nahe zu kommen scheinen.

Nach Feststellung, daß das Verschwinden der Pneumokokken und Streptokokken aus dem Organismus des immunisierten Tieres zum Teil wenigstens Werk der Phagocyten ist und daß diese Arbeit nicht ohne den vorherigen Einfluß spezifischer Immunstoffe vollzogen werden kann, ergibt sich, wie bereits gesagt, daß vorzugsweise auf diese die ganze Aufmerksamkeit zu richten ist, um den Mechanismus der Immunität kennen zu lernen.

Die Wirkung der Immunstoffe zeigt sich als eine ziemlich komplexe Erscheinung.

Daß sie das Resultat einer innigen Vereinigung mit dem Bakterienprotoplasma ist, darüber besteht keinerlei Zweifel. In ähnlicher Weise mußte aus unseren Untersuchungen geschlossen werden, daß der Immunstoff sich an dem Bakterium aufbraucht, welches in dem ganzen Phänomen eine rein passive Rolle spielt. Es muß demnach die innerste Natur der Erscheinung präzisiert werden, was indirekt möglich ist durch Untersuchung der Veränderungen, die das Bakterium zeigt, nachdem es die Einwirkung der affinen Immunstoffe erlitten hatte. Daß Aenderungen entstanden sein müssen, steht außer Frage, denn nach der Präparation, und zwar erst dann, werden die Bakterien phagocytabel und vielleicht auch, eventuell zu ganz geringem Teil, durch das Alexin aufgelöst.

Worin bestehen die Modifikationen?

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß der Pneumococcus nach dem Kontakt mit den thermostabilen aktiven Prinzipien des Immunserums eine ziemlich merkliche Abnahme seiner pathogenen Wirkung aufweist, während im Gegenteil das Vegetiervermögen ein ausgesprocheneres wird. Fast hat es den Anschein, als ob die Exageration einer Funktion die Herabsetzung der anderen aufwiegen wollte.

Tizzoni und Panichi[1]) haben bei ihren Untersuchungen über die Immunität gegen den Fraenkelschen Pneumococcus gefunden, daß die vollständige Vernichtung des Pneumococcus im Organismus der immunisierten und hypervaccinierten Tiere eine sehr lange Zeit beansprucht, und zwar eine längere bei den sehr empfänglichen Tieren (Kaninchen) und eine kürzere bei den resistenteren (Esel, Schaf usw.). Außerdem haben sie beobachtet, daß die aus dem Blut von immunisierten und hypervaccinierten Tieren erhaltenen Kulturen vollkommen ohne pathogene und vaccinierende Wirkung sind.

1) Tizzoni e Panichi, Bollett. d. scienz. med. 1903; Arch. di farmacol. speriment. Anno II. Fasc. IX.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn wir uns nun überlegen, auf welche Weise eine gegebene Bakterienspecies für ein mehr oder weniger empfängliches Tier virulent wird, finden wir in diesen Beobachtungen den Schlüssel für die gesuchte Erklärung.

In der Tat ist bekannt, daß ein Bakterium eine pathogene Wirkung nur dann entfalten kann, wenn es imstande ist, die Verteidigungsschranken zu überwinden, über die der Organismus unter normalen Umständen verfügt. Infolgedessen ist beim Entstehen einer Infektion neben den speziellen und so sehr variablen organischen Umständen, an die die Qualität und Quantität der Abwehrmittel gebunden ist, der Fähigkeit große Rechnung zu tragen, die das Bakterium besitzt, im Moment seines Eindringens sämtliche an der Invasionsstelle vorhandene Abwehrstoffe mit Beschlag zu belegen, toxische Substanzen von allgemeiner und spezifischer Wirkung, darunter einige mit negativer Chemotaxis zu erzeugen und sich aktiv zu reproduzieren.

So schreibt Pfeiffer vortrefflich in seiner angeführten Arbeit: „Bei jedem Infektionsprozeß, auch bei der Invasion der virulentesten Bakterien, geht stets eine große Zahl der in den Organismus eindringenden Krankheitserreger zugrunde. Darauf beruht wenigstens zum größten Teil das toxische Moment, welches wohl bei keiner echten Infektionskrankheit fehlt. Nun verfügt in einem gegebenen Moment und in einem begrenzten Bezirk der Tierkörper immer nur über eine bestimmte Quantität der Schutzstoffe. Treffen diese mit Bakterienindividuen zusammen, welche mit besonderer Begier die bakteriziden Substanzen verankern, so werden, vorausgesetzt, daß die Zahl der gleichzeitig einverleibten Mikrobien groß genug ist, die sämtlichen an der Invasionsstelle vorhandenen Schutzstoffe von einem Bruchteile der Krankheitserreger mit Beschlag belegt werden, während der Rest der Bakterien ungestört sich vermehren kann. Diejenigen Bakterienindividuen, welche sich mit Ambozeptoren beladen haben, fallen zum Opfer, indem sie gleichsam mit ihren Leibern den vom Organismus gezogenen Schutzwall ausfüllen und gleichzeitig durch ihre durch diesen Prozeß zur Resorption gelangenden Endotoxine die Widerstandsfähigkeit der Körperzellen untergraben."

Daß in dem in Rede stehenden Fall der Pneumococcus die Fähigkeit besitzt, stark toxische Substanzen zu erzeugen, unterliegt keinerlei Zweifel, trotzdem der Nachweis ihrer Existenz in vitro nicht leicht ist und nicht immer gelingt. Bewiesen wird dies durch die Erscheinungen, welche während der Immunisierung beobachtet werden: Fieber, Anorexie, Abmagerung, nervöse Symptome und besonders Paralyse der Hinterbeine, eine Folge spinaler Hämorrhagieen, die, wie Panichi[1]) nachgewiesen hat, auf Gefäßläsionen mit zumeist proliferativem Charakter zurückzuführen sind. Noch wichtiger scheint mir die Tatsache, daß mittelst aus den Bakterienleibern und aus den Organen von infizierten Tieren extrahierter Stoffe die Immunisierung von Versuchstieren erhalten werden konnte.

Foà[2]) und seine Schule (Bonome, Carbone, Scabia), denen die ersten Untersuchungen über den Gegenstand zu danken sind, ge-

1) Panichi, Riv. di Patolog. nervosa e mentale. 1905. Fasc. 7.

2) Foà, Gazzetta med. di Torino. An. LXII; Riforma med. 1895. Archiv. ital. de Biol. T. 20.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

lang es bereits 1888 und in den darauf folgenden Jahren, Kaninchen mit den Filtraten von mazerierten Organen an Pneumokokkämie eingegangener Tiere, mit filtrierten Pneumococcus-Kulturen, mit durch Einwirkung von Alkohol und Ammoniumsulfat auf die Kulturen erhaltenen Präzipitaten, mit dem einen Monat lang aufbewahrten und dann 24 Stunden in 5-proz. Glyzerinwasser gehaltenen Pneumokokkenblut zu impfen. Emmerich und Fawitz[1]), G. und F. Klemperer[2]) wiesen die Impfwirkung der Filtrate von Kulturen und mazerierten Organen nach, ja den beiden letzten Forschern gelang es, mit Alkohol eine albuminoide Substanz (Pneumotoxin) auszufällen, deren wässerige Lösung dieselbe Impfwirkung wie die Mutterflüssigkeit besaß. Mosny[3]) erzielte eine starke Immunisierung dadurch, daß er Kaninchen mit Filtraten von in Wasser mazerierten Organen und mit 3 Stunden lang auf 60° C erhitzten Bouillonkulturen behandelte.

Es ist demnach evident, daß der Pneumococcus spezifisch toxische Substanzen ausarbeitet, die befähigt sind, je nach den Fällen eine deletäre oder Impfwirkung auszuüben. Wenn sich nun die im spezifischen Serum entwickelten Pneumokokken abgeschwächt zeigen und die aus dem hypervaccinierten Tier ihre pathogene und Impfwirkung verloren haben, so ergibt sich, daß die im Bakterium durch die Immunstoffe erfolgte Aenderung die Produktion der spezifisch-toxischen Substanzen betreffen muß. Nun stellen unter den letzteren die extracellulären den Teil dar, der unberücksichtigt bleiben darf, während von hohem Interesse die endocellulären sind, d. h. die an das Bakterienprotoplasma gebundenen, welche mit dessen Vernichtung frei werden. Es muß demnach angenommen werden, daß die aktiven Prinzipien des Immunserums neben einem schwachen antitoxischen Vermögen die Eigenschaft besitzen, die metabolischen Funktionen des Keimes, sobald sie einmal an ihm fixiert sind, derart zu alterieren, daß die weitere Bildung von Endotoxinen unmöglich gemacht wird. Und daß es sich nicht um eine einfache antitoxische Wirkung handeln kann, wird dadurch bewiesen, daß in diesem Falle die Keime, wenn sie der Einwirkung der Immunstoffe entzogen und in die besten Verhältnisse der Umgebung versetzt würden, ihre Virulenz fast ganz wiedererlangen müßten, und zwar ganz besonders die aus dem Blut des immunisierten Tieres isolierten (Versuche von Tizzoni und Panichi), welche ein Selektionsprodukt vorstellen.

Ist die Bindung einmal vollzogen, so ist das Bakterium auf den Zustand eines gemeinen Saprophyten reduziert, welcher, wie irgendeine beliebige Fremdpartikel von den Phagocyten aufgenommen und verdaut wird, ohne daß der Organismus noch irgendwelche Schädigung dadurch verspüre.

Nach allem, was wir gesagt haben, glaube ich, daß es nicht allzu gewagt sein dürfte, auf diese Weise die bakteriotrope Wirkung des Antipneumokokkenserums zu erklären, nämlich: antitoxische Wirkung für die bereits gebildeten und im Bakterienprotoplasma einverleibten toxischen Substanzen; tiefgehende, dauernde Alterationen einiger Lebensvorgänge des Bakteriums, wodurch dieses keine weiteren erzeugen kann

1) Emmerich u. Fawitz, Münchn. med. Wochenschr. 1891. No. 32.
2) Klemperer, G. u. F., Berlin. klin. Wochenschr. 1891.
3) Mosny, Archiv. de méd. expériment. 1892.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

und auf den Zustand eines Saprophyten reduziert, leicht phagocytiert wird.

Was den Streptococcus anbelangt, so hat das Serum in vitro keinerlei abschwächende Wirkung auf denselben. Untersuchungen in vivo, glaube ich, liegen keine vor; da es sich jedoch um einen derselben großen Familie angehörenden Keim handelt, der ebenfalls besonders durch Endotoxine wirkt, und demgegenüber der Organismus in gleicher Weise durch Bildung von Bakteriotropinen reagiert, kann man der Analogie nach annehmen, daß die Wirkungsweise der Immunstoffe dieselbe ist.

Schlußfolgerungen.

Erster Teil.

Diplococcus.

1) Im aktiven wie inaktiven Immunserum vegetiert der Pneumococcus, wenn nicht besser, so doch wenigstens ebensogut wie im normalen Serum, welches auch der Immunisierungswert des Serums sein möge, und die Entwickelung ist bereits nach 20 Stunden ziemlich evident. Die Keime sind ganz oder zum Teil agglutiniert, je nach dem Agglutinationsvermögen des Serums. Dementsprechend ist die Kulturflüssigkeit klar oder nur leicht getrübt.

2) Die Kulturen im Immunserum bleiben sehr lange am Leben, in einigen Fällen sogar bis zu 2—3 Monaten.

3) In Kontakt mit den aktiven Prinzipien des aktiven wie inaktivierten Immunserums erfährt der Pneumococcus eine merkliche Herabsetzung seiner Virulenz. Diese Abnahme der Virulenz steht, wenigstens dem Anscheine nach, nicht in direktem Zusammenhange mit der Menge im Serum enthaltener immunisierender Prinzipien und überträgt sich außerdem auf die nachfolgenden Generationen, die sich außerhalb des Einflusses des Serums entwickeln.

4) Die Immunkörper haben keine katalytische Wirkung, sondern vereinigen sich auf das innigste mit dem Bakterienprotoplasma, indem sie die Paralyse jener Bakterienlebenserscheinungen hervorrufen, an die die Virulenz des Keimes gebunden ist.

5) Die Immunkörper des Kaninchens und des Esels sind untereinander nicht different in bezug auf den Pneumokokkenrezeptorenapparat, und umgekehrt entsprechen den Pneumokokkenimmunkörpern, wenigstens denjenigen des Kaninchens und des Esels, identische Rezeptoren des Bakteriums.

Streptococcus.

1) Im Immunserum entwickelt sich der Streptococcus so gut wie im normalen Serum; doch nimmt er vorzugsweise die Form des konglomerierten Streptococcus an.

2) Die Serumkulturen bleiben lange, bis zu 2—3 Monaten, am Leben.

3) Die aktiven Prinzipien des Immunserums haben auf den Streptococcus keinerlei abschwächende Wirkung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4) Die Immunkörper des Kaninchens und des Pferdes sind identisch in bezug auf den Streptococcus, und umgekehrt entsprechen den Immunkörpern des Kaninchens und des Pferdes identische Rezeptoren des Bakteriums.

Zweiter Teil.

1) Die aktiven Prinzipien des Antipneumokokken- und Antistreptokokkenserums verlieren, einmal an die entsprechenden Bakterien gebunden, ihre Individualität und erlangen sie auch nach der Bakterienauflösung nicht wieder.

2) Die Bindung und mutmaßlich der Einfluß der Immunkörper auf die Bakterien sind der Ausdruck einer rein chemischen Erscheinung.

3) Die bakteriotrope Wirkung der zwei fraglichen Sera besteht wahrscheinlich zum kleinen Teil in einer antitoxischen Funktion und zum größeren Teil in einer speziellen Wirkung, welche die Immunkörper auf das Bakterium ausüben, wodurch seitens des letzteren nicht mehr die Bildung von toxischen Substanzen, an die die pathogene Wirkung gebunden ist, möglich ist; der zu einem gemeinen Saprophyten reduzierte Keim wird von den Phagocyten aufgenommen und verdaut.

Nachdruck verboten.

Notes et observations sur les moustiques de Roumanie.

Par le Dr. **N. Leon,** Professeur à l'Université de Jassy.

Avec 3 figures.

Quand je me suis mis à rédiger l'étude qui apparaîtra prochainement sur les moustiques de Roumanie, j'ai dû naturellement revoir et étudier tous les spécimens de culicides qui m'avaient été envoyés de différentes localités du pays de même que ceux que j'avais récoltés moi-même.

J'ai cru utile, avant de faire paraître cette étude en roumain, de résumer en français dans le présent travail d'ensemble les faits principaux qui se dégagent de cette enquête.

Une localité propre au développement des moustiques, c'est la ville de Sulina. Cette petite ville est formée par environ cinq rues longitudinales parallèles au Danube et de plusieurs rues plus courtes et parallèles à la mer et qui coupent les premières.

Derrière la dernière rue longitudinale se trouvent des étangs et des roseaux.

Les lieux de ponte et de développement des moustiques qui infestent la petite ville sont tout d'abord les étangs de derrière elle.

Dans les années où les pluies sont abondantes, comme cette année, quand l'atmosphère est calme et chaude, surtout au mois de juillet, ils fondent sur la ville en si grand nombre qu'on peut les cueillir par poignées sur le visage, le cou et les oreilles. Ils disparaissent aussitôt que la pluie ou le vent amènent un changement de temps.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Une forte pluie les jette tous à terre et les détruit. Un vent qui souffle vers la mer les y pousse et les y noie. Le vent, souffle-t-il du nord, il les pousse de nouveau vers les marais ou tout au moins ne leur permet pas de rentrer dans la ville. Quant le vent souffle des étangs vers la ville il les y amène. J'ai observé qu'ils sont beaucoup plus agités qu'à l'ordinaire quand le temps est à l'orage.

Cette année au mois de juillet, leur nombre a été effrayant. Dans les brasseries et les cafés on a l'habitude de sortir le soir les tables et les chaises devant l'établissement et le public profite de cette fraicheur relative pour écouter des chanteurs. Mais le spectacle ne peut commencer avant que l'on n'ait fait du feu entre les tables pour que la fumée chasse au moins une partie des moustiques. Quand on se promène dans les rues, chacun a un mouchoir à la main pour s'éventer au visage ou au cou et chasser ainsi les moustiques. Les uns se servent de ce mouchoir pour se couvrir le cou et les oreilles et d'autres se défendent avec des éventails que des camelots recommandent contre les moustiques au public dans la rue.

La fumée de tabac leur déplaît beaucoup. Un soir que je me promenais avec mon fils dans les rues de Sulina et que je fumais un cigare, les moustiques ne me piquèrent qu'aux pieds à travers les chaussettes et c'est à peine si de temps en temps l'un d'eux se hasardait à m'attaquer au cou ou à la figure tandis que ces mêmes parties chez mon fils étaient couvertes de ces insectes importuns.

Les auteurs caractérisent les moustiques comme nocturnes et crépusculaires. Ceux du Delta sont si méchants que certains d'entre eux attaquent l'homme pendant le jour. Certaines personnes souffrent longtemps de leurs piqûres qui peuvent produire des enflures quelquefois de la grandeur d'une noisette.

J'ai cru d'abord que ces piqûres provenaient d'espèces particulières mais je me suis bien vite rendu compte que cela provenait de la prédisposition de ces personnes. Le 4 juillet dernier pendant que je dînais avec plusieurs personnes à l'hôtel Carol à Tulcea, un grand nombre d'Anopheles pseudopictus apparurent dans la salle et nous piquèrent tous ensemble; cependant une seule des personnes présentes, un médecin, eut plus à souffrir de ces piqûres qui chez lui s'enflèrent. Il y a des personnes chez qui les piqûres des moustiques ne sont pas douloureuses, ce qui n'empêchait pas les anophèles que je recueillais dans les chambres où ils avaient passé la nuit d'être pleins de sang.

Ces moustiques empêchent la population du Delta de dormir pendant la nuit quoique les fenêtres de certains maisons soient pourvues de fines toiles métalliques. C'est que les moustiques savent se faufiler dans les chambres au moment où l'on en ouvre les portes pour entrer ou sortir. Les pêcheurs qui vivent dans les marais ont chacun un ciel de lit au dessus du lit qui est une espèce de boîte de fine toile avec un couvercle toujours de toile dans laquelle ils dorment pour ne pas être piqués par les moustiques. La précaution est bonne mais pas infaillible, car il arrive quelquefois que le pêcheur y a introduit avec lui des moustiques qui avaient eu soin de s'établir sur son dos au dernier moment. Les lits avec ciels de lit sont établis dans une espèce de dortoirs formés de joncs et de roseaux. Le grand nombre de ciels de lit qui se trouvent tout le long du Danube (Fig. 1) sont la meilleure preuve du nombre

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

excessif des moustiques dans le Delta et de la manière dont ils savent torturer l'homme.

Les anophèles abondent au milieu des joncs et des roseaux des marais pendant l'été.

J'ai eu l'occasion, d'observer dans les marais de Filipoi (département de Braila) et dans d'autres marais du Delta que l'araignée est l'un des plus implacables ennemis des moustiques.

C'est par milliards qu'il faut compter les moustiques qu'elles prennent dans leurs toiles, qu'elles tuent et qu'elles sucent. La laîche, le roseau et les saules des marais sont peuplées par différents espèces d'araignées qui y établissent leurs filets. J'ai compté plus de vingt toiles d'araignées sur un seule saule.

Fig. 1. Ciels de lit sous lesquels dorment les pêcheurs pour n'être pas piqués par les moustiques.

Le nombre de ces toiles devient quelquefois si grand que, s'etandant continuellement, elles arrivent à se rejoindre et à former une seule toile qui entoure tout l'arbre. Qui ne l'a pas vu ne peut s'imaginer le grand nombre de moustiques que peut retenir une semblable toile. Je regrette de n'avoir pas réussi à prendre une bonne photographie d'une saule enveloppé de toiles d'araignées remplis de moustiques.

Voici les espèces de culicides que j'ai récolté dans tout le pays:

1. **Anopheles maculipennis** (Meigen, 1818).

Synonymes: Anopheles claviger Fabricius, 1805. A. quadrimaculatus Say, 1824. A. grisescens Stephens, 1828. A. guttulatus Harris, 1883.

J'ai constaté la présence de cette espèce dans toutes les localités que j'ai visité et dans les lots de culicides qui m'ont été envoyés de

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

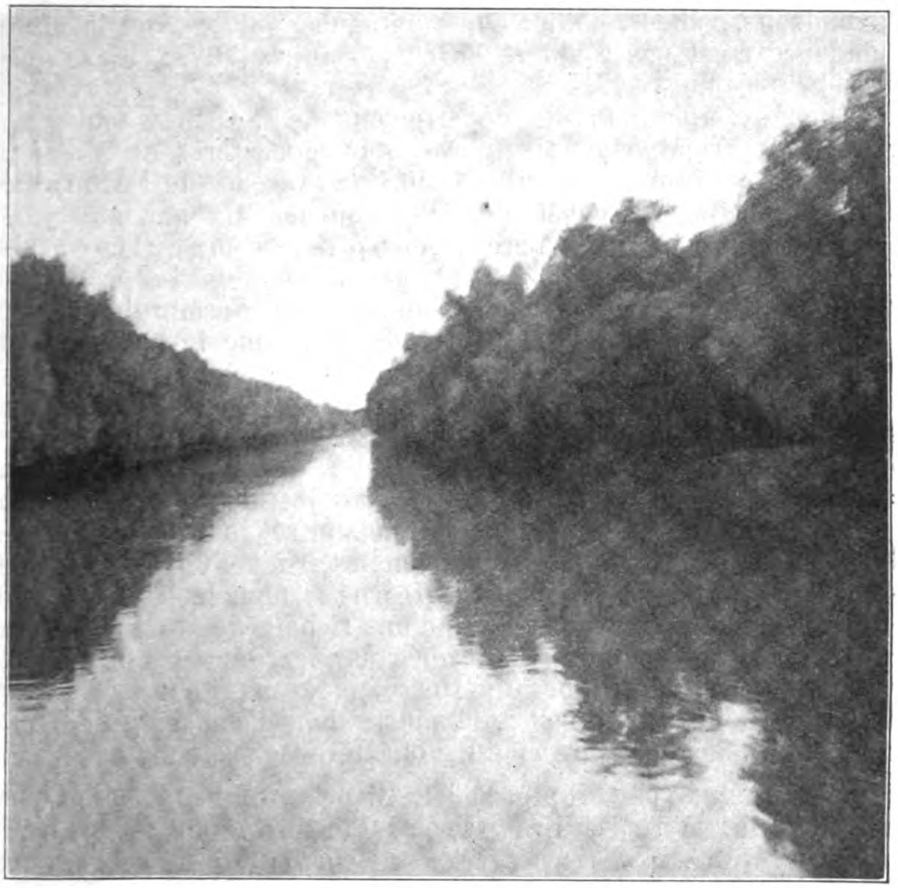


Fig. 2. Un marais des bords du Danube avec des saules couverts de toiles d'araignées dans lesquelles sont retenus des moustiques.

Fig. 3. Le marais de Christesti (département de Jassy). Gîtes des larves d'anophélines.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

différents endroits, vallées, collines ou montagnes, salubres ou insalubres. Leur abondance n'est pas toujours en rapport direct avec la fréquence des fièvres paludéennes.

Ainsi par exemple dans le département de Niamtz qui est un des départements relativement salubres, aux monastères de Varatec, Agapia et surtout au monastère de Niamtz la présence de l'A. maculipennis est à peu près constante. Pendant les six ans que je suis resté pendant l'été à ce monastère l'Anopheles maculipennis a toujours été fréquent.

Comme chez moi nous avons l'habitude de dormir les fenêtres ouvertes ils entraient dans les chambres de sorte que le lendemain j'en récoltais un nombre assez grand sur les murs et le plafond des chambres à coucher. Leur nombre a été assez grand même pendant les années les plus sèches.

Le fait qu'il y a des localités dans lesquelles il y a des anophèles sans qu'il y ait paludisme ne constitue pas une objection contre la théorie des anophéliens parce que l'on n'a pas démontré jusqu'à présent qu'il existe des régions paludéennes dans lesquelles il n'y ait pas d'anophèles.

Les larves d'Anopheles maculipennis, nous les avons trouvées non seulement dans les mares pourvues d'une riche végétation (fig. 3) mais aussi dans les marais temporaires, formés par les dépressions du sol, à l'époque des pluies; sur le bord du ruisseau Nemtisor et Maghernita du département de Neamtz, et même dans l'eau d'écoulement de la source sulfureuse Puturosul du monastère de Neamtz.

2. **Myzorhynchus pseudopictus** (R. Blanchard).

Synonymes: Anopheles pictus Ficalbi, 1896. A. pseudopictus Grassi, 1889. A. sinensis pseudopictus Theobald, 1901.

Cette espèce, indépendamment des localités où nous l'avons signalée dans un article antérieur publié dans la présente revue (4), je l'ai encore récoltée dans la plupart des localités des bords du Danube: Tulcea, Galatz, Braila, Cerna-voda, Giurgévo, Calafat et Tour Severine.

L'année passée (1909) leur nombre a été énormément grand dans le Delta, 96 % vis-à-vis des autres culicides. Mais cette année leur nombre est beaucoup plus restreint. Par contre la Theobaldia remplissait l'atmosphère.

3. **Anopheles bifurcatus** (Linné, 1758).

Synonymes: Culex trifurcatus Fabricius, 1794. A. villosus Rubineau-Desvoidy, 1827. A. plumbeus Stephens, 1828. A. nigripes Staeger, 1830.

Le plus rare de nos anophèles est l'Anopheles bifurcatus que je n'ai trouvé que deux fois dans le Delta, une fois à Saint-Georges et une autre fois dans un lot de Sulina capturé par M. le pharmacien Petra. J'en ai encore trouvé un seul exemplaire dans un lot de Ungheni capturé par M. le Dr. Danila.

4. **Culex pipiens** (Linné, 1758).

Synonymes: Culex ciliaris Linné, 1767. C. vulgaris Linné, 1767. C. communis de Geer, 1776. C. rufus Meigen, 1818. C. agilis Bigot, 1889. C. phytophagus Ficalbi, 1890.

Cette espèce est extrêmement répandue dans presque tout le pays. La plupart de nos spécimens proviennent des bords du Danube, du Pruth, de la Jijia et du Sireth.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sa larve vit dans les plus petites flaques d'eau. A Jassy, à l'occasion de la canalisation de la ville, des larves de C. pipiens pullulaient dans les tonneaux qui contenaient l'eau nécessaire au travail du ciment. Nous les trouvons de même partout dans les tonneaux qui reçoivent l'eau de pluie des gouttières des maisons.

5. **Culex fusculus** (Zetterstedt, 1850).
A été trouvé par moi l'année passée dans le Delta et cette année-ci à Christeşti dans le département de Jassy.

6. **Theobaldia nemorosa** (Neveu-Lemaire, 1902).

Synonymes: Culex reptans Meigen, 1804. C. fasciatus Meigen, 1804. C. nemorosus Meigen, 1818. C. salinus Ficalbi, 1896. C. stileus Giles, 1900. C. stricticus Theobald, 1901.

Caractérisé par cela que les palpes de la femelle sont plus petits que le tiers de la trompe et sont formés de quatre articles, le dernier très petit, globuleux et en partie caché par les écailles du troisième article.

Blanchard (2) nous dit que cette espèce habite les forêts et qu'elle n'entre que très rarement dans les maisons. Nous l'avons trouvée très commune autour des maisons à Jassy et ses larves dans les tonneaux d'eau de pluie.

7. **Taeniorhynchus Richardii** (Ficalbi, 1889).

Synonymes: Taeniorhynchus Richardii Theobald, 1901. Culex Richardii Ficalbi, 1889. C. Richardii Giles, 1900.

Cette espèce ressemble à la Theobaldia. Les palpes maxillaires sont plus longues que la trompe chez le mâle, et plus courtes chez la femelle. Les palpes de la femelle sont formés de cinq articles, l'avant-dernier et en partie caché par les écailles du troisième article (5).

J'ai trouvé très souvent cette espèce dans le Delta du Danube, les marais de Braila et la vallée du Pruth, de la Jijia et du Sireth.

Dans un pays qui comme le nôtre souffre de la malaria, où l'on a prouvé que la malaria est propagée par les différents espèces d'anophèles qui sont si fréquents, une campagne antimalarique s'imposait de soi-même.

Il s'agissait seulement de savoir de quelle façon plus pratique on pourrait entrependre cette guerre contre les moustiques ou directement contre les parasites de la malaria en les tuant avec de la quinine. On a beaucoup parlé, dans le commencement, du dessèchement des marais, mais quand le Danube lui seul, de son entrée dans le pays jusqu'à la Mer Noire, a sur le territoire roumain une zone inondable de 891 232 hectares dont 432 187 sont des étangs ou des marais à roseaux et 459 045 hectares de terrain inondable proprement dit (1), et si nous tenons compte des sacrifices matériels que demanderait le dessèchement de ces marais et les pertes colossales qu'apporterait la destruction de la culture de la carpe et si nous tenons encore compte que même si nous séchions ces étangs il n'en resterait pas moins des surfaces plus petites mais suffisantes pour le développement des anophèles, nous croyons que notre Conseil sanitaire a bien fait quand il a décidé de commencer la lutte antimalarique directement contre les hématozoires.

Je ne donnerai comme exemple que la seule commune de Belitori dans laquelle le Dr. Gorascu (3) a expérimenté la prophylaxie par la

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

quinine sur une population de 2447 habitants. De 1509 personnes traitées préventivement une seulement a eu des accès de fièvre tandis que de 968 paysans gardés comme témoins, 85 ont souffert de paludisme.

Littérature.

1) Antipa, G., Regiunea inundabila a Dunarii. Bucuresti (Carol Gobl) 1910.
2) Blanchard, Raphaël, Les Moustiques. Histoire naturelle et médicale. Paris (F. R. de Rudeval) 1905.
3) Gorascu, Tesa de doctorat, Bucuresti.
4) Leon, N., Contributions à l'étude des Culicides de Roumanie. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910. Heft 5.)
5) Neveu-Lemaire, Classification de la famille des Culicides. (Mém. Soc. Zoolog. de France. Paris. T. 15. 1902.)

Nachdruck verboten.

Encore sur le danger de l'emploi des moëlles plus virulentes dans le traitement de la rage.

Réponse à M. le Dr. A. Marie de l'Institut Pasteur de Paris.

Par le Dr. **Carlos França,**
Chef de service à la l'Institut Royal de Bactériologie de Lisbonne.

Nous avons publié récemment dans ce journal[1]) un travail sur un cas de rage produite par le traitement antirabique, travail qui vient d'être analysé par A. Marie dans le Bulletin de l'Institut Pasteur. T. 8. No. 15. p. 678.

Dans son analyse Marie fait des affirmations qui me surprennent venant de quelqu'un ayant le devoir de bien connaître la rage et qui devait surtout ne pas faire des affirmations sans une base absolument sure.

Après avoir transcrit l'observation concise que j'ai publié et qui servait de base à mes considérations, Marie dit: «Cette observation, où figure sans doute une faute d'impression, la date 6 décembre ayant été écrite par 6 novembre, est tout à fait incompréhensible; si la maladie a présenté une incubation de 11 jours à dater du début du traitement, c'est que l'individu avait été contaminé par un animal autre que celui examiné, puisque les premières moëlles sont tout à fait inoffensives.»

Il nous serait très agréable si Marie voulait bien nous expliquer pour quelle raison il suppose que la date de la mort du malade a été le 6 novembre. J'ai bien cherché la raison mais sans parvenir à la découvrir. Le malade est mort le 6 décembre, c'est à dire, après que le diagnostic de la nature de la myélite ait été fait.

Sa seconde affirmation est plus grave et nous fait croire qu'il n'a pas raisonné avec la sérénité qui ne devrait manquer en aucune occasion à un homme de science. En vérité comment peut-on conclure que si l'incubation fut de 11 jours à partir du début du traitement c'est que l'individu a été infecté par un autre animal?

Ce qu'il y a précisement de curieux dans l'observation publiée par nous c'est qu'elle vient démontrer par la période d'incubation chez

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910. Heft 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

le lapin qu'il s'agissait de rage à virus fixe. Le virus des rues ne donne jamais une période d'incubation de 7 jours[1]).

Les cas que j'ai publié antérieurement sur la virulence du liquide céphalo-rachidien dans la rage des rues, et qui ne furent analysés par Marie pour des raisons que j'ignore, prouvent bien évidemment que la virulence du liquide rachidien dans cette rage est sensiblement égale à celle du bulbe. Ces observations, aussi bien qui les cas négatifs d'autres auteurs, démontrent que le liquide céphalo-rachidien des individus soumis au traitement antirabique ne contient pas du virus fixe.

Au lieu d'enregistrer simplement un fait positif à base expérimentale, Marie fait des hypothèses que la seule lecture de notre observation détruit complètement.

D'après l'analyse de Marie on voit qu'il a une certaine répugnance à admettre que ce cas ait été produit par le traitement puisque les premières moëlles sont inoffensives. Nous devons dire cependant que le malade avait déjà reçu des moëlles virulentes dès le deuxième jour de son traitement.

C'est précisément par ce qu'il eut d'exceptionnel et d'intéressant que ce cas nous a semblé digne d'être publié.

Comme Marie le voit cette observation contient, en effet, plusieurs enseignements.

Lisbonne le 2 septembre.

Nachdruck verboten.

Innere Desinfektion und Schutzwirkung durch Formaldehydum solutum gegenüber dem Milzbranderreger.

Von **Gustav Uhland,** stellvertretendem Oberamtstierarzt in Rottweil.

Nachstehende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Uebele zur Ergänzung verschiedener im Pharmakologischen Institut der Königl. Tierärztlichen Hochschule in Stuttgart über innere Antisepsis mit Formaldehydpräparaten fertiggestellter Arbeiten im Hygienischen Laboratorium, tierärztliche Abteilung, des Königl. Württemb. Medizinalkollegiums mit gütiger Erlaubnis von dessen Vorstand, Herrn Oberregierungsrat Dr. v. Beisswaenger, im Jahre 1908 ausgeführt.

Die in zahlreichen Arbeiten erfolgte Feststellung einer starken bakterientötenden Wirkung des Formaldehyds in Verbindung mit dem erbrachten Nachweis von freiem Formaldehyd im Blut, Harn und in der Milch nach seiner innerlichen Verabreichung sowie endlich seine von manchen Seiten gerühmte Ungiftigkeit legten die Vermutung nahe, daß sich das Formaldehyd zur Desinfektion des Blutes im lebenden Tierkörper eigne. Diese Annahme wurde noch durch die vielen Berichte über günstige Erfolge bei der Behandlung von Infektionskrankheiten mit Formaldehyd bestärkt.

---

1) Le passage du virus fixe par l'organisme humain a prolongé légèrement la période d'incubation dans la première inoculation, mais dès la deuxième passage l'incubation et la mort ont été celles du virus fixe.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zur näheren Prüfung der aufgeworfenen Frage wurde zunächst die Stärke der entwicklungshemmenden und bakterientötenden Wirkung des Formaldehydum solutum in alkalischer Bouillon, sowie in defibriniertem Blut ermittelt. Weiterhin wurden zwecks Feststellung seiner relativen Giftigkeit Versuche in der Richtung angestellt, wieviel und in welcher Konzentration einem Kaninchen Formaldehyd in die Blutbahn gebracht werden kann, und ob durch dasselbe histologisch oder spektroskopisch nachweisbare Veränderungen des Blutes hervorgerufen werden. Auf Grund der Ergebnisse dieser Untersuchungen wurde der Wert des Formaldehyds als kausales bezw. prophylaktisches Mittel gegenüber künstlicher Milzbrandinfektion beim lebenden Kaninchen geprüft.

Als Krankheitserreger habe ich für alle meine Versuche den Milzbrandbacillus gewählt. Diesen hielt ich hierzu für besonders geeignet, weil viele der in der Literatur bekannt gegebenen Ergebnisse von Desinfektionsversuchen mit Formaldehyd, so die von Stahl (1), Slater und Rideal (2) und Walter (3), eine besonders starke desinfizierende Wirkung des Formaldehyds den Milzbrandbacillen und -sporen gegenüber erkennen lassen. Walter scheint es nicht ausgeschlossen, daß gerade der Erreger des Milzbrandes dem Formaldehyd besonders leicht zugänglich ist. Bei den ausschließlich schlechten Erfolgen der bisher angestellten Blutdesinfektionsversuche schien mir aber die zuerst von Koch (4) festgelegte Tatsache, daß das eine Desinfektionsmittel auf diese, das andere auf jene Bakterienart eine stärkere Desinfektionswirkung ausübt, besonders beachtenswert. Es wird ja wohl die von Bechtold und Ehrlich (5) ausgesprochene Ansicht als zutreffend zu erachten sein, daß gegen die bakteriellen Infektionskrankheiten spezifisch wirkende Desinfektionsmittel gefunden werden müssen, ähnlich wie dies bei der inneren Desinfektion im Kampfe gegen gewisse Protozoen bereits gelungen ist.

I. Kolliseptische und antiseptische Wirkung des Formaldehydum solutum.

Die ersten diesbezüglichen bestimmten Angaben stammen von Trillat (6), der mitteilt, daß mit Milzbrand infizierte Bouillon schon bei einem Formaldehydzusatz von 1:50000 unfruchtbar wird und im Vergleich mit Sublimat zweimal weniger Formaldehyd dazu nötig ist, um die Zersetzung von rohem Fleischsaft zu verhindern. Nach ihm veröffentlicht im Jahre 1892 Aronson (7), daß mit reichlichen Mengen Typhusbacillen geimpfte Nährbouillon bei einem Formaldehydzusatz von 1:20000 steril bleibt. In Lösungen von 1:40000 fand er das Wachstum außerordentlich geschwächt, in solchen von 1:80000 konnte er eine deutliche Beeinflussung nicht mehr feststellen. Ungefähr dieselben Werte ergaben Aronsons Versuche mit Staphylococcus pyogenes aureus und mit Milzbrandbacillen. Slater und Rideal (2) haben bei ihren vergleichenden Versuchen mit verschiedenen Bakterienarten gefunden, daß ein Zusatz von Formaldehyd zu Bouillon in folgenden Konzentrationen nötig ist, um das Wachstum zu verhindern: bei Staphylococcus pyogenes aureus 1:5000, Bact. coli commune und pyocyaneus 1:7000, Typhus, Milzbrand 1:15000, Bac. lacticus, butyricus, prodigiosus und Cholera 1:20000. Die stärkste kolliseptische Wirkung hat Rosenberg (8) beobachtet, der durch eine Formaldehydmilchzuckerlösung noch bei einem Formaldehydgehalt von

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

1:100000 eine entwicklungshemmende Eigenschaft auf pathogene Keime erzielte. Nach Walter (3), der als Einheit bei seinen Verdünnungen Formaldehydum solutum benützte, ist eine absolute Entwicklungshemmung bei Milzbrandsporen, Cholera, Typhus, Staphylococcus pyogenes aureus und Diphtherie noch in Verdünnungen von 1:10000, deutliche Beeinflussung noch bei solchen von 1:20000 festzustellen.

Wenn nun auch Blum (9) und einige andere dem Formaldehyd eine starke antiseptische Eigenschaft absprechen, oder wenigstens dahin einschränken, daß diese nur sehr langsam zur Wirkung komme, so wird doch fast durchweg seine starke kolliseptische Wirkung anerkannt.

Bei meinen eigenen diesbezüglichen Versuchen habe ich als Einheit für die erforderlichen Verdünnungen das Formaldehydum solutum der deutschen Pharmakopöe zugrunde gelegt. Die Verdünnungen wurden in der Weise hergestellt, daß zunächst 1 ccm Formaldehydum solutum 10 bezw. 100 bezw. 1000 ccm Aqua sterilisata zugesetzt wurden. Von den so erhaltenen Formalin-Wasserlösungen wurde dann den einzelnen mit je 10 ccm alkalischer Bouillon beschickten Reagensgläsern soviel zugegeben, als für die gewünschte Verdünnung erforderlich war. Um eine Verdünnung von 1:5000 zu erhalten, wurden zu den 10 ccm Bouillon 0,2 ccm der 1-proz. Formalin-Wasserlösung gegeben. Sofort nach Herstellung der Verdünnungen wurde jedes Röhrchen mit einer Oese einer bei 32° C gezüchteten 14-stündigen Milzbrandagarkultur, die noch keine Sporen gebildet hatte, geimpft, wobei immer dieselbe Oese verwendet und darauf geachtet wurde, daß jedes Röhrchen möglichst mit der gleichen Kulturmenge beschickt war. Zur Kontrolle wurden noch 2 Röhrchen Bouillon, der kein Formaldehyd zugesetzt war, in derselben Weise mit Milzbrand geimpft. Hierauf wurden die Röhrchen kräftig durchgeschüttelt und im Brutschrank bei einer Temperatur von 32° C gehalten. Nach 12 und 24 Stunden, dann weiterhin noch 8 Tage lang täglich und schließlich nochmals 14 Tage nach der Impfung wurde geprüft, ob das Formaldehyd in den einzelnen Verdünnungen antiseptisch oder kolliseptisch gewirkt hatte oder einen Einfluß auf das Bakterienwachstum nicht hatte ausüben können. Als antiseptische Wirkung wurde angesehen, wenn die Bacillen durch das Formaldehyd abgetötet waren, als kolliseptische, wenn sie nur in ihrer Entwicklung gehemmt, aber unter günstigen Verhältnissen noch entwicklungsfähig waren. Die Untersuchung der einzelnen Röhrchen wurde in der Weise durchgeführt, daß nach vorherigem Umschütteln von jedem, das sich nicht getrübt hatte, je eine Oese in ein frisches Bouillonröhrchen übergeimpft wurde. Blieben diese Röhrchen nun ebenfalls klar, so konnte mit Sicherheit angenommen werden, daß die Milzbrandbacillen in der entsprechenden Verdünnung abgetötet waren, trat dagegen Wachstum ein, so zeigte dies an, daß das Formaldehyd in der Verdünnung, aus welcher weitergeimpft war, keine antiseptische, sondern nur eine kolliseptische Wirkung erzielt hatte. Die Resultate mußten weiterhin noch darin zutage treten, daß die Verdünnungen, welche sich schon bei der ersten Prüfung als antiseptisch wirkend gezeigt hatten, über die ganze Versuchsdauer klar bleiben mußten, während die anderen, je nach der Stärke der kolliseptischen Wirkung sich früher oder später trübten. Eine antiseptische Wirkung des von den Formalinverdünnungen bei der Nachprüfung mit der Oese übergeimpften Formaldehyds kann als ausgeschlossen angesehen werden, zumal dieses durch Schütteln sogleich in der Bouillon verteilt und dadurch eine außerordentlich starke

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verdünnung erreicht wurde. Außerdem wurden jedoch noch, um ganz sicher zu gehen, aus der letzten getrübten und der ersten klar gebliebenen Verdünnung vor Abschluß des Versuches je 2 Mäuse subkutan geimpft. Während die aus der getrübten Verdünnung geimpften Mäuse an Milzbrand verendeten, sind die beiden anderen gesund geblieben.

Die Zahl und der Grad der hergestellten Verdünnungen, sowie das Ergebnis des Versuches ist aus nachstehender Tabelle ersichtlich.

Tabelle 1.

Kolliseptische und antiseptische Wirkung des Formaldehydum solutum in alkalischer Bouillon.

Verdünnung No.	Verhältnis des Formaldehydum solutum zur Bouillon	12 Std.	1 Tag	2 Tage	8 Tage	14 Tage
		nach der Impfung				
1	1:10	—	—	—	—	—
2	1:50	—	—	—	—	—
3	1:100	—	—	—	—	—
4	1:200	—	—	—	—	—
5	1:400	—	—	—	—	—
6	1:500	—	—	—	—	—
7	1:1000	—	—	—	—	—
8	1:5000	—	—	—	—	—
9	1:10000	—	—	—	—	—
10	1:20000	—	+	++	++	++
11	1:40000	—	+	++	++	++
12	1:50000	+	++	++	++	++
13	1:80000	++	++	++	++	++
	Kontrollglas	++	++	++	++	++
	„	++	++	++	++	++

— bedeutet kein Wachstum
\+ „ geringes Wachstum
++ „ deutliches Wachstum

Bis zu einer Verdünnung von 1:10000 wirkte also das Formaldehydum solutum antiseptisch, bis zu einer Verdünnung von 1:40000 erheblich, bis zu einer solchen von 1:50000 schwach kolliseptisch. Das Wachstum in Glas No. 13 schien etwas geringer zu sein als in den beiden Kontrollgläsern, doch konnte der Unterschied kein deutlicher mehr genannt werden.

Um zu prüfen, ob eine Lösung von 1:10000 auch dann eine antiseptische Wirkung auszuüben vermag, wenn die abzutötende Bakterienzahl im Verhältnis zur desinfizierenden Flüssigkeit bedeutend größer ist als in dem vorerwähnten Versuch, wurde verschiedenen 14-stündigen Milzbrandbouillonkulturen mit je 10 ccm Inhalt so viel Formaldehydum solutum zugesetzt, daß eine Lösung von 1:10000 entstand. Nach 15 und 30 Minuten, dann stündlich, wurde je eine Oese dieser Kulturen in Bouillon übertragen und auf diese Weise festgestellt, daß eine derartige Lösung Milzbrandbacillen tatsächlich abtötet, und zwar in 6—7 Stunden. 4 mit je 1 ccm der abgetöteten Kulturen subkutan geimpfte Mäuse sowie 2 mit je 5 ccm derselben geimpfte Meerschweinchen blieben gesund. Dagegen sind 2 Kaninchen und 2 Meerschweinchen, von denen die ersteren je 5 ccm, die letzteren je $2^1/_2$ ccm einer 15 Minuten vorher mit Formaldehydum solutum im Verhältnis 1:10000 versetzten Milzbrandbouillonkultur subkutan erhalten hatten, nach 4 bezw. $4^1/_2$ Tagen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gestorben. Es ist bei diesen Tieren durch den Formaldehydzusatz zur Kultur also wohl eine wesentliche Verzögerung des Todes herbeigeführt worden, doch sind sie alle an typischem Milzbrand verendet.

Um den natürlichen Verhältnissen einer Blutdesinfektion möglichst nahe zu kommen, habe ich die antiseptische und kolliseptische Wirkung des Formaldehyds außer in Bouillon auch noch in defibriniertem Blut geprüft.

Speziell in dieser Richtung vorgenommene Versuche finden sich in der Literatur nicht verzeichnet, wohl aber einige allgemeine Desinfektionsversuche mit Formaldehyd, bei denen faulendes Blut als Infektionsmaterial benützt wurde. Wie Walter ermittelt hat, werden die in einem Gemisch von 50 Teilen Blut, 49 Teilen destilliertem Wasser und 1 Teil Formaldehydum solutum enthaltenen Bakterien durch den Formaldehydgehalt nach 45 Minuten in ihrer Entwickelung gehemmt, nach 75 Minuten abgetötet. Gegner (10) fand, daß mit an den Fingern angetrocknetem faulenden Blut eingeriebene Gelatineplatten, wenn er auf sie nach 20 Minuten 2,5—0,6-proz. Lösungen von Formaldehydum solutum eine Minute lang einwirken ließ, und dann sofort mit sterilisiertem Wasser abspülte, steril blieben, während die nicht mit Formaldehyd behandelten Kontrollplatten nach 24 Stunden Entwickelung und Verflüssigung zeigten. Mit einer Fingerkuppe, an die faulendes Blut angetrocknet war und welche er hierauf 1 Minute lang mit einer 2,5-proz. Lösung von Formaldehydum solutum abgewaschen und dann mit Wasser nachgespült hatte, konnte Gegner durch Abreiben und Eindrücken auf Nährgelatine keine Bakterienentwickelung erzielen, während ein Finger, der nur mit sterilisiertem Wasser abgewaschen war, den Nährboden stark infizierte. Alleiniges Eintauchen in die 2,5-proz. Lösung auf 10 Sekunden bis 1 Minute genügte bei derselben Versuchsanordnung nicht zur Verhinderung der Bakterienentwickelung, wohl aber konnte er bei 1 Minute langer Einwirkung des Formaldehyds eine Wachstumsverzögerung bemerken.

Meine eigenen Versuche mit Blut habe ich in ähnlicher Weise angelegt wie mit Bouillon. Rinder- und Ziegenblut wurde steril entnommen, defibriniert und in Reagensgläser je 10 ccm davon abgefüllt. Diese wurden in gleicher Weise wie die Bouillonröhrchen mit verschiedenen Mengen Formaldehydum solutum versetzt und im Anschluß hieran mit einer Oese einer 14-stündigen Milzbrandagarkultur geimpft und hierauf kräftig umgeschüttelt. Zur Feststellung der kolliseptischen Wirkung konnte das Ueberimpfen in Bouillonröhrchen nicht benützt werden, da ein Wachstum im Blut nicht wie in der Bouillon ohne weiteres makroskopisch zu erkennen war. Ich habe daher bei den Blutversuchen nach 12, 24, 48 und 72 Stunden aus sämtlichen angelegten Verdünnungen eine Oese in flüssigen Agar übergeimpft und hiermit Platten gegossen. An der Zahl der in den Platten aufgegangenen Kolonieen war dann leicht festzustellen, bis zu welcher Verdünnung die antiseptische und kolliseptische Wirkung des Formaldehyds reichte. Vom 4. bis zum 8. Tage nach der Impfung wurden dann nur noch aus denjenigen Verdünnungen Platten angelegt, welche vorher steril geblieben waren. Zur Kontrolle wurden 2 Röhrchen beigegeben, von denen das eine ohne Formaldehydzusatz mit Milzbrand geimpft war, das andere nur Blut enthielt.

Das Ergebnis des Plattenverfahrens ist in der nachstehenden Tabelle niedergelegt:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 2.
Antiseptische und kolliseptische Wirkung des Formaldehydum solutum in Ziegenblut.

Platte aus Verdünnung No.	Verhältnis des Formaldehydum solutum : Blut	12 Std.	24 Std.	48 Std.	4 Tage	8 Tage
		nach der Impfung				
1	1 : 10	—	—	—	—	—
2	1 : 50	—	—	—	—	—
3	1 : 100	—	—	—	—	—
4	1 : 200	—	—	—	—	—
5	1 : 400	—	—	—	—	—
6	1 : 500	—	—	—	—	—
7	1 : 1000	—	—	—	—	—
8	1 : 5000	+	++	+++	+++	+++
9	1 : 10 000	+	+++	+++		
10	1 : 20 000	+++	+++	+++		
11	1 : 40 000	+++	+++	+++		
12	1 : 50 000	+++	+++	+++		
Kontrollglas	Blut + Milzbrand	+++	+++	+++		
„	Blut	—	—	—	—	—

— bedeutet kein Wachstum.
\+ „ geringes Wachstum, bis zu etwa 15 Kolonieen auf einer Platte.
++ „ vermindertes Wachstum, bis zu etwa 50 Kolonieen auf einer Platte.
+++ „ starkes Wachstum, mehr als 50 Kolonieen auf einer Platte.

Die antiseptische Wirkung des Formaldehydum solutum im Ziegenblut reichte demnach bis zu einer Verdünnung von 1 : 1000. Eine starke kolliseptische, noch 24 Stunden nach der Impfung nachweisbare Wirkung war bei einer Verdünnung von 1 : 5000, eine schwach kolliseptische bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 festzustellen. Zwei aus No. 8 am 4. Tage nach der Impfung infizierte Mäuse sind nach 30 bezw. 34 Stunden an Milzbrand verendet. Das nicht geimpfte Blut im zweiten Kontrollröhrchen ist steril geblieben.

Gelegentlich dieses Versuches waren an dem schön hellroten Ziegenblut verschiedene Veränderungen in Farbe und Konsistenz festzustellen, die wenigstens teilweise als Formaldehydwirkung anzusehen sind.

Nach 12 Stunden hatte sich das Blut in Verdünnung No. 1 braunrot verfärbt, in den nächstfolgenden Röhrchen verlor sich die Braunfärbung stufenweise immer mehr bis zu No. 7. Dieses und No. 8 zeigten noch die ursprüngliche ziegelrote Farbe des defibrinierten Ziegenblutes. Von Röhrchen No. 9 ab, wo auch ein stärkeres Bakterienwachstum einsetzt, weist dann das Blut eine immer dunklere Rötung auf, so daß No. 12 und das mit Milzbrand geimpfte Kontrollröhrchen eine tief schwarzrote Färbung zeigen. Das Blut in No. 1 ist nach 24 Stunden gallertartig fest geworden, während es in No. 2 etwas dickflüssiger als ursprünglich erscheint. Nach 3 Tagen ist auch das Blut in No. 2 erstarrt, während es in den übrigen Röhrchen auch in den folgenden Tagen flüssig blieb. Das Blut im zweiten Kontrollröhrchen hat nach einigen Tagen allmählich ebenfalls eine schwarzrote Farbe angenommen, während im Eisschrank aufbewahrtes nicht infiziertes Blut auch nach 8 Tagen noch seine ursprünglich hellrote Farbe beibehalten hatte.

Zur näheren Feststellung der Grenze zwischen der antiseptischen und kolliseptischen Wirkung des Formaldehyds im Blut wurde noch

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

eine, abgesehen von den Verdünnungsverhältnissen, gleiche Versuchsreihe mit Rinderblut angelegt, wie vorher mit Ziegenblut. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 3.
Antiseptische und kolliseptische Wirkung des Formaldehydum solutum im Rinderblut.

Platte aus Verdünnung No.	Verhältnis des Formaldehydum solutum : Blut	12 Std.	24 Std.	48 Std.	4 Tage	8 Tage
		nach der Impfung				
1	1 : 1 000	—	—	—	—	—
2	1 : 2 000	—	—	—	—	—
3	1 : 3 000	+	+	+++	+++	+++
4	1 : 4 000	+	+	+++		
5	1 : 5 000	+	+	+++		
6	1 : 6 000	+	++	+++		
7	1 : 8 000	+	++	+++		
8	1 : 10 000	+	+++	+++		
9	1 : 12 500	+	+++	+++		
10	1 : 15 000	+++	+++	+++		
11	1 : 17 500	+++	+++	+++		
Kontrollglas	Blut + Milzbrand	+++	+++	+++		
„	Blut	—	—	—	—	—

Die Zeichen haben dieselbe Bedeutung wie in Tabelle 2.

Durch diese Versuchsreihe wurde festgestellt, daß eine antiseptische Wirkung des Formaldehydum solutum im defibrinierten Blut noch bei einer Verdünnung von 1:2000 eintritt. Auffallend ist, daß hier eine kolliseptische Wirkung noch in höherer Verdünnung erreicht wird als beim Ziegenblut. Eine deutliche kolliseptische Wirkung tritt hier selbst nach 24 Stunden noch bei einer Verdünnung von 1:8000 zu tage. Die äußeren Verhältnisse, unter denen die Versuche angestellt wurden, waren bei beiden vollkommen gleich, ebenso das verwendete Formaldehyd, so daß der erhaltene Unterschied mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine verschiedene Beschaffenheit der beiden Blutarten zurückgeführt werden muß.

In der nach 24 Stunden aus Röhrchen No. 8 angelegten Platte waren immer noch erheblich weniger Kolonieen aufgegangen als in der 1. Kontrollplatte. Bei beiden Blutversuchen blieb jedoch die kolliseptische und antiseptische Wirkung ganz bedeutend hinter der bei Bouillon erzielten zurück.

Die bei den Bouillonversuchen angestellte Probe, ob dieselbe Desinfektionskraft erreicht wird, wenn die Bakterienmenge im Verhältnis zur desinfizierenden Flüssigkeit größer ist, wurde für die Blutversuche wiederholt. Zu diesem Zweck sind zwei Röhrchen mit Rinderblut, die 14 Stunden vorher mit Milzbrand infiziert und in den Warmbrutschrank verbracht worden waren, mit so viel Formaldehydum solutum beschickt worden, daß eine Verdünnung von 1:2000 entstand. Die nach verschiedenen Zeiten vorgenommene Nachprüfung ergab, daß die Milzbrandbacillen bei diesem Formaldehydgehalt des Blutes in etwa 3 Stunden abgetötet werden. Durch die Impfung zweier Mäuse mit der abgetöteten Kultur, die am Leben blieben, wurde dieses Versuchsergebnis bestätigt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

II. Dosis und Konzentration des Formaldehyds für Kaninchen bei intravenöser Verabreichung.

Nach der Feststellung, daß dem Formaldehyd im Blut außerhalb dem Tierkörper eine, wenn auch geringere als in Bouillon, so doch recht erhebliche antiseptische und kolliseptische Wirkung zukommt, war noch weiterhin am lebenden Tier durch intravenöse Verabreichung zu ermitteln, ob es relativ giftig oder ungiftig ist.

Die in der Literatur über die Giftigkeit des Formaldehyds gemachten Angaben widersprechen einander vielfach. Auf der einen Seite wird es als typisches Blutgift erklärt, auf der anderen Seite wird ihm jede toxische Wirkung abgesprochen. Die erstere Ansicht vertritt z. B. Benedictini (11) auf Grund seiner bei Kaninchen und Fröschen, die mit Formolinjektionen behandelt waren und auch am toten Blut nach Formolzusatz gemachten Beobachtungen. Nach Zorn (12) traten bei einem Dienstmann, der aus Versehen etwa 15 ccm Formaldehyd getrunken hatte, als Haupterscheinungen beträchtliche Atemfrequenz, Kleinheit und Beschleunigung des Pulses, Schwindel, leichte parenchymatöse Reizung der Nieren und eine ziemlich erhebliche Enteritis auf. Ueber einen ähnlichen Fall berichtet Klüber (13), der aber nicht mit Sicherheit nachweisen kann, ob die von ihm beschriebenen Vergiftungssymptome tatsächlich durch Formaldehyd hervorgerufen worden sind. Rosenberg (14), der Jahre hindurch nach innerlichen Formaldehydgaben neben Harnuntersuchungen sehr viele Blutuntersuchungen vorgenommen hat, erklärt dagegen, daß er in keinem Fall irgendwelche Reizerscheinungen, weder Albumen, noch Harnzylinder, noch auch Blutveränderungen oder sonst andere Symptome, die als toxische hätten gedeutet werden können, gefunden habe. Die von Zorn und Klüber als Formalinvergiftungen beschriebenen Krankheitsfälle sind nach Rosenberg nicht auf eine toxische Wirkung des Formaldehyds, sondern lediglich auf seine Aetz- und Reizwirkung zurückzuführen. Einen vermittelnden Standpunkt nimmt Fleissig (15) ein, der in neuerer Zeit aus der Literatur eine Reihe von Formaldehydvergiftungen zusammengestellt hat. Er zieht aus seinen Ausführungen den Schluß, es sei nicht in allen Fällen gefahrlos, beliebige Formaldehyddosen therapeutisch zu verwenden. Nach Bruni (16) soll vollkommen neutrales Formaldehyd vom tierischen Organismus ziemlich gut ertragen werden im Gegensatz zum Formaldehyd des Handels, das leicht saure Reaktion hat.

Die versuchsweise Feststellung der toxischen Wirkung des Formaldehyds auf den tierischen Organismus erfolgte zuerst gelegentlich der Raumdesinfektionen. Schottelius (17) hat Mäuse, Tauben, Hühner, Meerschweinchen und einen Hund 24 Stunden lang Formaldehyddämpfen ausgesetzt. Sämtliche Tiere blieben am Leben und nur der Hund zeigte erhebliche Vergiftungserscheinungen. Während die Tauben und Hühner etwas matt erschienen, sich aber an der frischen Luft sofort wieder erholten, ließen Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen überhaupt keine Vergiftungserscheinungen erkennen. Der Hund litt an Erbrechen, Husten und Niesen mit Entleerung von blutigem, schaumigem Schleim, Tränen der Augen und allgemeiner Schwäche. Ueber einen ähnlichen Versuch berichtet Aronson (18). Die von ihm verwendeten Kaninchen und Meerschweinchen zeigten sich nach beendigtem Versuch vollständig munter und bei ihrer Sektion waren nicht einmal intensivere Entzündungs- und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Reizerscheinungen in den Bronchien vorhanden. Aronson schließt hieraus die relative Ungefährlichkeit der Formaldehyddämpfe für höhere Organismen.

Zahlreichere und für eine genaue Beurteilung der relativen Giftigkeit des Formaldehyds wertvollere Versuche wurden durch die subkutane und intravenöse Einverleibung desselben hauptsächlich an Kaninchen ausgeführt. Als tödliche subkutane Dosis gibt Zuntz (19) für Kaninchen 0,24 g pro Kilogramm Körpergewicht an. Pottewin (20) stellte fest, daß Tiere bereits nach subkutaner Applikation von 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht bezw. 0,03 g bei intravenöser Einverleibung meist nach einigen Wochen in kachektischem Zustand starben. Spritzte er Kaninchen 0,04 g pro Kilogramm Körpergewicht in die Venen, so starben die Tiere augenblicklich und ihre Obduktion ergab völlig ausgebreitete Gerinnung des Blutes. Weit weniger giftig fanden Trillat und Aronson das Formaldehyd, nach denen Dosen von 0,53 bezw. 0,038 g pro Kilogramm Körpergewicht noch wirkungslos waren. Die höchste endovenöse tödliche Dosis geben Berlioz und Trillat (21) an, und zwar für den Hund 0,07, für das Kaninchen 0,09 g Formaldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Konzentration der bei den subkutanen und intravenösen Injektionsversuchen verwendeten Formaldehydlösungen schwankt zwischen 1:5000 bis 2 Proz. Bei Verwendung von mehr als 2-proz. Lösungen tritt nach Pottewin (20) häufig ausgedehnte Hautnekrose ein.

Für meine eigenen Versuche kam nur die Feststellung der Dosis und Konzentration bei intravenöser Verabreichung des Formaldehyds in Betracht. Ich verwendete hierzu das käufliche offizinelle Formaldehydum solutum mit leicht saurer Reaktion. Als Versuchstiere dienten mittelschwere Kaninchen, denen 1- und 2-proz. Formaldehydlösungen in eine Ohrvene eingespritzt wurden. Die Lösungen sind in der Weise hergestellt worden, daß zu je 1 ccm Formaldehydum solutum 34 ccm Aqua sterilisata bezw. zu 2 ccm Formaldehydum solutum 33 ccm Aqua sterilisata zugesetzt wurden.

Kaninchen No. I mit 2100 g Körpergewicht wird so viel Formaldehyd in die Blutbahn eingespritzt, als auf Grund der am toten Blut angestellten Versuche zur Desinfektion seines Blutes notwendig ist. Als Blutmenge wird $^1/_{13}$ des Körpergewichtes, also 161,5 g, angenommen. Die antiseptische Wirkung des Formaldehyds reicht nach obigen Versuchen im toten Blut bis zu einer Verdünnung von 1:2000, wenn das 35-proz. Formaldehydum solutum als Einheit gesetzt wird. Nimmt man, wie in nachstehenden Versuchen, Formaldehyd als Einheit, so erhöht sich das Desinfektionsverhältnis auf $1:2000 \cdot \frac{100}{35} = 1:5714$. Die für das Kaninchen nötige Formaldehydmenge beträgt also $\frac{1 \cdot 161{,}5}{5714} = 0{,}028$ g Formaldehyd oder 2,8 g einer 1-proz. Lösung. Diese Injektion wurde von dem Kaninchen sehr gut ertragen und auch späterhin haben sich keine nachteiligen Folgen gezeigt.

Kaninchen No. II mit 2460 g Körpergewicht wird ebenfalls so viel Formaldehyd injiziert, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, jedoch in 2-proz. Lösung. Bei einer auf $\frac{2460}{13} = 189$ g berechneten Blutmenge und einer antiseptischen Wirkung des Formaldehyds von 1:5714 beträgt die Dosis $\frac{189 \cdot 1}{5714} = 0{,}033$ Formaldehyd oder 1,7 g einer 2-proz. Lösung. Diese Injektion wurde ebenfalls anstandslos ertragen.

Kaninchen No. III mit 2380 g Körpergewicht erhält die doppelte Dosis Formaldehyd in 1-proz. Lösung als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll. Die

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Blutmenge wird auf $\frac{2380}{13} = 183$ g berechnet, die doppelte antiseptische Formaldehydwirkung auf 2 . 1 : 5714, so daß $\frac{2 . 183}{5714} = 0{,}064$ g Formaldehyd oder 6,4 g einer 1-proz. Lösung eingespritzt werden müssen. Das Tier blieb vollständig gesund.

Kaninchen No. IV mit 2550 g Körpergewicht wird die doppelte Menge Formaldehyd eingespritzt, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, und zwar in 2-proz. Lösung. Die Dosis beträgt demnach bei einer Blutmenge von $\frac{2550}{13} = 196$ g und einen Formaldehyd : Blutverhältnis $= 2 : 5714 = \frac{2 . 196}{5714} = 0{,}069$ g Formaldehyd oder 3,5 g einer 2-proz. Lösung. Diese Dosis und Konzentration haben keinerlei nachteiligen Einfluß auf das Tier gezeitigt.

Kaninchen No. V mit 2520 g Körpergewicht wurden 0,038 g Formaldehyd pro Kilogramm Körpergewicht in 2-proz. Lösung = 4,8 g Flüssigkeit injiziert. Unmittelbar nach der Injektion war das Tier etwas schläfrig, erholte sich jedoch rasch wieder und blieb bis zum Abschluß der Versuche gesund.

Kaninchen No. VI mit 2640 g Körpergewicht erhält 0,04 g Formaldehyd pro Kilogramm Körpergewicht in 2-proz. Lösung = 5,3 g Injektionsflüssigkeit. Nach der Einspritzung blieb das Tier zunächst in schlafartigem Zustand ruhig liegen; nach einigen Minuten fing es an munterer zu werden, kaute sehr hastig an vorgehaltenen mit Wasser getränkten Wattebauschen und hatte sich nach etwa 1/2 Stunde vollständig erholt. In der Folge zeigte es im Allgemeinbefinden keinerlei Störung, nahm regelmäßig sein Futter auf, bis es nach 2 1/2 Wochen ohne vorherige deutliche Krankheitserscheinungen plötzlich verendete. Der Nährzustand des Tieres war schlecht, irgendwelche pathologisch-anatomischen Veränderungen, auf die der Tod hätte zurückgeführt werden können, waren nicht festzustellen.

Kaninchen No. VII mit 2680 g Körpergewicht soll 0,05 g Fermaldehyd pro Kilogramm Körpergewicht in 1-proz. Lösung = 13,4 g Injektionsflüssigkeit erhalten. Es stirbt, nachdem 11,5 g eingespritzt sind, also nach Verabreichung von 0,115 g Formaldehyd = 0,042 pro Kilogramm Körpergewicht.

Kaninchen No. VIII mit 2250 g Körpergewicht soll so viel einer 1-proz. Formaldehydlösung erhalten, daß die in der Literatur angegebene höchste tödliche Dosis von 0,09 g Formaldehyd pro Kilogramm Körpergewicht erreicht wird. Nachdem jedoch 9 g der Lösung injiziert waren, wurde der Zustand des Tieres so schlecht, daß von einer weiteren Injektion abgesehen werden mußte. Der Tod trat schon einige Minuten nach der Einspritzung ein. Das Kaninchen hatte also 0,09 g Formaldehyd erhalten = 0,04 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Kaninchen No. IX mit 2280 g Körpergewicht soll dieselbe Dosis wie No. VIII erhalten, jedoch in 2-proz. Lösung. Im ganzen konnten 5 g dieser Lösung eingespritzt werden, bis das Tier verendete. Es hatte 0,1 g Formaldehyd = 0,043 pro Kilogramm Körpergewicht erhalten.

Nach diesen Versuchen kann ich die Angaben von Trillat und Aronson bestätigen, daß bei intravenöser Einverleibung etwa bis zu 0,038 g Formaldehyd pro Kilogramm Körpergewicht vom Kaninchen gut ertragen werden. Die Berechnungen bei den Kaninchen No. I bis IV haben ergeben, daß zur Desinfektion des Blutes beim lebenden Tier noch erheblich weniger Formaldehyd notwendig ist als die Höchstdosis von 0,038 g pro Kilogramm Körpergewicht, selbst wenn die antiseptische Wirkung im toten defibrinierten Blut doppelt so stark angenommen wird als im Blut beim lebenden Tier. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kann demnach das Formaldehyd als relativ ungiftig bezeichnet werden.

Die 1- und 2-proz. Lösungen wurden ziemlich gleich gut ertragen. Es machte allerdings den Eindruck, als ob die Impftiere bei der Injektion 2-proz. Lösungen etwas unruhiger wären als bei 1-proz. Wenn jedoch größere Flüssigkeitsmengen notwendig sind, so werden nach meinen Beobachtungen die der Menge nach um die Hälfte kleineren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2-proz. Einspritzungen besser ertragen als die größeren 1-proz. Im allgemeinen verhalten sich die Tiere bei der Einspritzung ziemlich gleich. Bis etwa 2 g der Lösungen injiziert sind, bleiben sie in der Regel ruhig, dann werden sie plötzlich unruhig, wehren sich mit den Beinen, schreien bisweilen und zeigen erhöhte Atmungsfrequenz. Erlangt die Dosis ihre höchste Grenze, so werden sie wieder ruhiger und verfallen, wenn mit der Injektion fortgefahren wird, in einen schlafartigen Zustand. Stellt man beim Eintritt dieses Stadiums die Injektion sofort ein, so erholen sich die Tiere verhältnismäßig rasch wieder, anderenfalls gehen sie innerhalb einiger Minuten zugrunde. Die Einspritzungen werden viel besser ertragen, wenn die Injektionsflüssigkeit blutwarm ist, als wenn sie eine niederere Temperatur hat. Ferner ist noch darauf zu achten, daß die Flüssigkeit möglichst langsam, unter Umständen mit einer Unterbrechung von einigen Sekunden, in die Blutbahn gebracht wird.

Spektroskopische und mikroskopische Untersuchung von mit Formaldehyd behandeltem Blut.

Zur Prüfung der Frage, ob dem Formaldehyd eine toxische Wirkung auf das Blut zukommt, wurden außer den Injektionsversuchen noch spektroskopische und mikroskopische Untersuchungen von Blut vorgenommen, das mit Formaldehyd vorbehandelt war. Die ersten diesbezüglichen eingehenden Untersuchungen wurden von Benedictini veröffentlicht. Dieser gründet sein Urteil, daß das Formaldehyd ein typisches Blutgift sei, hauptsächlich auf die spektroskopischen Veränderungen, die er nach Formaldehydzusatz am toten Blut sowie am Blut solcher Tiere wahrgenommen hat, die an Formaldehydvergiftung gestorben waren. Er hat gefunden, daß solches Blut außer dem Oxyhämoglobinstreifen einen Streifen im Rot aufweist, daß sich also Hämatin oder Methämoglobin gebildet hatte. Fiegel (22), der eine Nachprüfung dieser Versuchsergebnisse vornahm, fand sie für zutreffend. Er hat in 3 Serien zu je 20 ccm einer Blutlösung $^{30}/_{1000}$ 15 bezw. 20 bezw. 30 Tropfen Formol zugesetzt und hiervon eine Serie vor dem Fenster, die zweite bei Zimmertemperatur und die dritte bei Blutwärme aufbewahrt. Nach $^{1}/_{2}$ Stunde war noch in keiner Lösung eine Veränderung festzustellen. Am folgenden Tag war die Farbe der bei Bluttemperatur aufbewahrten Lösungen gelbrot bis strohgelb geworden. Bei sämtlichen Proben ließ sich nun ohne weiteres der Absorptionsstreifen im Rot feststellen, mit Ausnahme der vor dem Fenster aufbewahrten schwächsten Mischungen, bei welchen er erst nach gelindem Erwärmen auftrat. Je stärker die Mischung und je höher die Aufbewahrungstemperatur war, um so deutlicher trat dieser Streifen gegenüber dem Oxyhämoglobinstreifen in die Erscheinung. Jauss (23), der mit Formaldehyd behandeltes Blut ebenfalls spektroskopisch untersucht hat, konnte keine solche Veränderungen feststellen.

Ich habe meine Versuche ebenfalls an totem Blut sowie an Blut mit Formaldehyd vergifteter Kaninchen angestellt und kam zu demselben Ergebnis wie Fiegel. Der Schlußfolgerung Benedictinis, wegen der spektroskopischen Veränderungen das Formaldehyd als ein Blutgift zu bezeichnen, kann ich jedoch nicht beitreten. Der Absorptionsstreifen im Rot tritt nämlich im toten Blut, wie auch Fiegel hervorhebt, nie sofort nach dem Formaldehydzusatz auf, sondern er ist erst 8—12 Stunden nach demselben zu bemerken und nur bei so starken Formaldehyd-Blut-

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

mischungen, wie sie bei einer therapeutischen Verwendung nicht in Frage kommen. Im Blute der mit Formaldehyd getöteten Tiere sind die spektroskopischen Veränderungen sofort nach dem Tode nicht vorhanden, sie zeigen sich vielmehr erst stundenlang nach dem Eintritt des Todes. Bei lebenden Tieren kommt es überhaupt nicht zur Hämatin- bezw. Methämoglobinbildung, selbst wenn sie mit den höchsten zulässigen Formaldehyddosen behandelt werden.

Aehnlich wie die Hämatinbildung tritt auch die von verschiedenen Seiten beobachtete dunkle Färbung und stärkere Gerinnbarkeit des Blutes von mit Formaldehyd vergifteten Tieren nur bei Verwendung sehr starker Konzentrationen ein. Verletzt man bei der intravenösen Injektion einer 1- oder 2-proz. Lösung die Intima des Blutgefäßes mit der Nadel, so bildet sich in dem verletzten Gefäß auffallend rasch ein Thrombus, so daß es in der Regel nicht mehr weiter zur Injektion benutzt werden kann. Erleidet jedoch bei der Injektion das Blutgefäß außer der Einstichstelle keine Verletzung, so kann eine therapeutische Dosis Formaldehyd in 2-proz. Lösung ohne Schaden für das Tier mit dem fließenden Blut vermischt werden. Die dunkle Farbe des Formaldehydblutes möchte ich, wie Jauss, auf eine Ueberladung mit Kohlensäure zurückführen, die sich nach Jakobsohn (24) im Blute durch teilweise Oxydation des Formaldehyds bildet.

Durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes von Tieren, welche mit Formaldehyd intravenös behandelt oder an Formaldehydvergiftung gestorben waren, konnte ich im Vergleich mit normalem Blut keine morphologischen Veränderungen nachweisen.

III. Wirkung des Formaldehyds bei intravenöser Einverleibung gegen Infektionen mit Milzbrand.

Die in der Literatur verzeichneten Heilversuche bei Infektionskrankheiten mittels intravenös einverleibten Formaldehyds sprechen im allgemeinen für die Möglichkeit einer Blutdesinfektion durch Formaldehyd. So berichtet Maguire (25), daß er Tuberkulose mit vortrefflichem Erfolg durch täglich applizierte endovenöse Injektionen von 50 ccm einer etwa 0,5-prom. Formaldehydlösung behandelt habe. Die Injektionsflüssigkeit hat er im Laufe der Behandlung allmählich verstärkt und bis zu einem Gehalt von 0,5 Proz. an Formaldehyd gebracht. Auch P. Rosenberg (14) hat bei Diphtherie und infektiöser Lungenerkrankung mit innerlichen Formaldehydgaben überraschend gute Erfolge erzielt, die er auf die desinfektorische Wirkung des Mittels zurückführt. Elbrecht und Snodgras (26) haben Kaninchen mit Streptokokken infiziert und hernach intravenös mit Formaldehyd behandelt. Während die beiden Kontrolltiere nach 36 Stunden starben, ist von den mit Formol 1:5000 behandelten Kaninchen eines nach 1 Tag und eines am 3. Tag nach der Infektion gestorben. Von 3 Kaninchen, die mit Formol 1:2000 behandelt waren, sind 2 genesen und 1 ist am 11. Tage gestorben, ohne daß es Fieber nach der Infektion gezeigt hätte.

Zur Feststellung der Formaldehydwirkung gegen Milzbrandinfektionen habe ich meine Versuche in der Weise angeordnet, daß ich zunächst Kaninchen mit verschiedenen Dosen Formaldehyd behandelte und gleichzeitig mit Milzbrand infizierte, weiterhin ließ ich die Milzbrandinfektion der Formaldehydeinspritzung vorausgehen, und schließlich wurde verschiedenen Kaninchen zuerst eine Formaldehydinjektion gemacht, der nach verschiedenen Zeiträumen eine Impfung mit Milzbrand folgte.

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Kaninchen No. X mit 2600 g Körpergewicht und einer auf $\frac{2600}{13} = 200$ g berechneten Blutmenge wird so viel Formaldehyd injiziert, als auf Grund der am toten Blut angestellten Versuche notwendig ist, um zwar keine antiseptische, aber eine stark kolliseptische Wirkung zu erzielen. Bei den Versuchen am toten Blut wurde dies bei einem Verhältnis von Formaldehydum solutum : Blut = 1 : 3000 erreicht, was einem Verhältnis von $1 : \frac{3000 \cdot 100}{35} = 1 : 8571$ gleichkommt, wenn man Formaldehyd als Einheit benutzt, wie dies in nachstehenden Versuchen geschehen ist. Für das Kaninchen waren also $\frac{1 \cdot 200}{8571} = 0{,}023$ g Formaldehyd oder 2,3 g einer 1-proz. Lösung erforderlich. Sofort nach der Formaldehydinjektion wird das Kaninchen mit 2 Oesen einer 24-stündigen Milzbrand-Agarstrichkultur subkutan infiziert. Das Kaninchen stirbt nach $2^3/_4$ Tagen an Milzbrand, ohne daß es deutliche Krankheitserscheinungen gezeigt hätte. Bei der Obduktion des Tieres fanden sich die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Milzbrandes auffallend gering ausgeprägt, und durch die mikroskopische Blutuntersuchung ließen sich nur wenig Milzbrandbacillen feststellen.

Kaninchen No. XI mit 2540 g Körpergewicht und einer Blutmenge von $\frac{2540}{13} = 195{,}3$ g erhält so viel Formaldehyd, als nach obigen Versuchen notwendig, um sein Blut zu desinfizieren $\left(1 : \frac{2000 \cdot 100}{35} = \frac{1}{5714}\right)$, also $\frac{1 \cdot 195{,}3}{5714} = 0{,}034$ g Formaldehyd oder 3,4 g einer 1-proz. Lösung und anschließend hieran 2 Oesen einer 24-stündigen Milzbrandagarkultur. Das Kaninchen stirbt nach $3^1/_2$ Tagen, der Untersuchungsbefund ist derselbe wie bei Kaninchen No. X.

Kaninchen No. XII mit 2580 g Körpergewicht und $\frac{2580}{13} = 198{,}4$ g Blut wird die doppelte Menge Formaldehyd eingespritzt, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, also $\frac{2 \cdot 1 \cdot 198{,}4}{5714} = 0{,}069$ g Formaldehyd oder 6,9 g einer 1-proz. Lösung. Die Milzbrandinfektion folgte unmittelbar auf die Formaldehydinjektion. Dieses Kaninchen blieb vollständig gesund.

Kaninchen No. XIII und XIV mit 2450 und 2700 g Körpergewicht dienen als Kontrolltiere für No. X bis XII und werden mit je 2 Oesen derselben Milzbrand-Agarstrichkultur wie diese subkutan geimpft. Das eine stirbt $1^3/_4$ Tage, das andere 2 Tage und 3 Stunden nach der Impfung. Die Sektion ergab das gewöhnliche Bild des Milzbrands, im Blut waren sehr zahlreiche Milzbrandbacillen festzustellen.

2 mit derselben Kultur geimpfte graue Hausmäuse sind nach 20 bezw. 22 Stunden an Milzbrand verendet.

Kaninchen No. XV mit 2000 g Körpergewicht und $\frac{2000}{13} = 153{,}8$ g Blut wird zunächst mit Milzbrand infiziert, und zwar 24 Stunden vor der Formaldehydinjektion. Zur Zeit der Impfung mit Milzbrand betrug die Körpertemperatur 39° C, zur Zeit der Formaldehydinjektion 40,4° C. Die verabreichte Formaldehyddosis betrug 2,7 g einer 1-proz. Lösung, was der Menge gleichkommt, die zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll. Das Tier stirbt $31^1/_2$ Stunden nach der Milzbrandinfektion an typischem Milzbrand.

Kaninchen No. XVI mit 2440 g Körpergewicht und $\frac{2440}{13} = 187{,}6$ g Blut erhält 18 Stunden nach der Milzbrandinfektion die doppelte Dosis Formaldehyd, als zu seiner Blutdesinfektion notwendig sein soll, also 6,6 g einer 1-proz. Lösung. Eine Steigerung der Körpertemperatur ist zurzeit der Formaldehydinjektion noch nicht zu verzeichnen. Der Tod trat nach 1 Tag 16 Stunden ein.

Kaninchen No. XVII mit 1660 g Körpergewicht und $\frac{1660}{13} = 127{,}8$ g Blut wurde ebenfalls zunächst mit Milzbrand infiziert und erhielt 8 Stunden später doppelt soviel Formaldehyd eingespritzt, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, also $\frac{2 \cdot 1 \cdot 127{,}8}{5714} = 0{,}0447$ g Formaldehyd oder 4,5 g einer 1-proz. Lösung. Das

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kaninchen ist $2^1/_2$ Tage nach der Milzbrandinfektion gestorben. Die Milz war kaum geschwollen, und im Blut waren verhältnismäßig wenig Milzbrandbacillen zu finden.

Kaninchen No. XVIII und XIX mit 2250 und 1900 g Körpergewicht dienen als Kontrolltiere für No. XV bis XVII und erhalten dieselbe Dosis von der gleichen Milzbrandagarkultur wie diese. Kaninchen No. XVIII stirbt nach $1^3/_4$, Kaninchen No. XIX nach 2 Tagen an Milzbrand.

Zwei mit Milzbrand geimpfte Kontrollmäuse starben nach 22 bezw. 28 Stunden.

Kaninchen No. XX mit 2800 g Körpergewicht und $\frac{2800}{13} = 215$ g Blut erhält so viel Formaldehyd, als zu einer stark kolliseptischen Wirkung auf sein Blut notwendig sein soll, wozu, wie bei Kaninchen No. X berechnet ist, ein Formaldehyd-Blutverhältnis von 1 : 8571 hergestellt, ihm also $\frac{1 \,.\, 215}{8571} = 0{,}025$ g Formaldehyd oder 2,5 g einer 1-proz. Lösung eingespritzt werden müssen. 24 Stunden später wurde das Kaninchen in gleicher Weise wie die vorhergegangenen mit Milzbrand geimpft und ist $3^1/_4$ Tage nach dieser Impfung an Milzbrand gestorben.

Kaninchen No. XXI mit 1550 g Körpergewicht und $\frac{1550}{13} = 119{,}2$ g Blut erhält so viel Formaldehyd, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, also $\frac{1 \,.\, 119{,}2}{5714} = 0{,}02$ g Formaldehyd oder 2 g einer 1-proz. Lösung. Nach 24 Stunden wurde es mit Milzbrand geimpft und blieb, ohne sichtlich zu erkranken, am Leben.

Kaninchen No. XXII mit 2540 g Körpergewicht und $\frac{2540}{13} = 195{,}3$ g Blut erhält doppelt soviel Formaldehyd, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, und zwar $\frac{2 \,.\, 1 \,.\, 195{,}3}{5714} = 0{,}068$ g Formaldehyd oder 3,4 g einer 2-proz. Lösung. Die Milzbrandinfektion erfolgte erst 2×24 Stunden nach der Formaldehydeinspritzung. Das Kaninchen blieb gesund.

Kaninchen No. XXIII mit 2650 g Körpergewicht und $\frac{2650}{13} = 203{,}8$ g Blut erhält ebenfalls die doppelte Dosis Formaldehyd, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll. Diese Dosis beträgt $\frac{2 \cdot 1 \cdot 203{,}8}{5714} = 0{,}07$ g Formaldehyd oder 3,5 g einer 2-proz. Lösung. Die Milzbrandinfektion erfolgt erst $3^1/_4$ Tage später. Das Kaninchen blieb gesund.

Kaninchen No. XXIV mit 2430 g Körpergewicht und $\frac{2430}{13} = 186{,}9$ g Blut erhält, wie die beiden vorhergehenden, die doppelte Dosis Formaldehyd, als zur Desinfektion seines Blutes notwendig sein soll, also $\frac{2 \,.\, 1 \,.\, 186{,}9}{5714} = 0{,}066$ g Formaldehyd oder 3,3 g einer 2-proz. Lösung. Die Milzbrandinfektion erfolgt bei diesem Tier erst nach 4 Tagen. Das Kaninchen blieb gesund.

Kaninchen No. XXV und XXVI mit 2420 und 2640 g Körpergewicht wurden als Kontrolltiere zu No. XX bis XXIV mit Milzbrand infiziert und starben nach 2 bezw. $2^1/_2$ Tagen an Milzbrand.

Zwei Kontrollmäuse starben 23 bezw. 30 Stunden nach der Milzbrandinfektion.

Die drei obigen Versuchsreihen zur Prüfung der Formaldehydwirkung gegen Milzbrandinfektionen sind nachstehend in drei getrennten Uebersichten zusammengestellt.

Aus diesen Versuchen ist zu ersehen, daß bei gleichzeitig mit der Milzbrandinfektion erfolgter Formaldehydeinspritzung auch schon durch schwache Dosen, die nach den Prüfungen am toten Blut nur zu einer kolliseptischen Wirkung ausreichen, der Eintritt des Todes etwas verzögert werden kann. Formaldehydgaben, die zur Desinfektion des Blutes ausreichen sollten, vermögen den Todeseintritt erheblich zu verzögern, während die doppelte Dosis hiervon ihn sogar zu verhindern imstande ist.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 4.

1. Die Formaldehydeinspritzung erfolgt gleichzeitig mit der Milzbrandinfektion.

Kaninchen No.	Gewicht in Gramm	Form-aldehyddosis in Gramm	Die Formaldehyddosis entspricht einem Verhältnis von Formaldeh. sol.: Blut wie	Der Tod ist eingetreten nach	Bemerkungen
X	2600	0,023	1:3000	$2^3/_4$ Tagen	—
XI	2540	0,034	1:2000	$3^1/_2$ „	—
XII	2580	0,069	1:1000	—	bleibt gesund
XIII	2450	—	—	$1^3/_4$ Tagen	Kontrolltier
XIV	2700	—	—	2 Tg. 3 Std.	dgl.

2. Die Formaldehydeinspritzung erfolgt nach der Milzbrandinfektion.

Kaninchen No.	Gewicht in Gramm	Form-aldehyd-dosis in Gramm	Die Form-aldehyddosis entspricht einem Verhältnis von Form. sol.: Blut wie	Die Milzbrand-infektion erfolgt vor der Form-aldehyd-einspritzung	Der Tod ist eingetreten nach der Milzbrand-infektion	Bemerkungen
XV	2000	0,027	1:2000	24 Std.	$31^1/_2$ Std.	—
XVI	2440	0,066	1:1000	18 Std.	1 Tg. 16 Std.	—
XVII	1660	0,045	1:1000	8 Std.	$2^1/_2$ Tg.	—
XVIII	2250	—	—	—	$1^3/_4$ Tg.	Kontrolltier
XIX	1900	—	—	—	2 Tg.	dgl.

3. Die Formaldehydeinspritzung erfolgt vor der Milzbrandinfektion.

Kaninchen No.	Gewicht in Gramm	Form-aldehyd-dosis in Gramm	Die Form-aldehyddosis entspricht einem Verhältnis von Formald. sol.: Blut wie	Die Form-aldehyd-einspritzung erfolgt vor der Milz-brand-infektion	Der Tod tritt ein nach der Milzbrand-infektion	Bemerkungen
XX	2800	0,025	1:3000	24 Std.	$3^1/_4$ Tg.	—
XXI	1550	0,02	1:2000	24 Std.	—	bleibt gesund
XXII	2540	0,068	1:1000	2 Tg.	—	dgl.
XXIII	2650	0,07	1:1000	$3^1/_4$ Tg.	—	dgl.
XXIV	2430	0,066	1:1000	4 Tg.	—	dgl.
XXV	2420	—	—	—	2 Tg.	Kontrolltier
XXVI	2640	—	—	—	$2^1/_2$ Tg.	dgl.

Dieses Ergebnis ließ mindestens vermuten, daß sich das Formaldehyd zur Blutdesinfektion eigne, bezw. daß die Verzögerung und die Verhinderung des Todeseintritts auf eine desinfektorische Wirkung des Formaldehyds zurückzuführen sei. Die zweite Versuchsreihe, bei der die Milzbrandinfektion vor der Formaldehydeinspritzung erfolgte, wobei die desinfektorische Wirkung am deutlichsten hätte zur Geltung kommen müssen, bestätigte diese Vermutung jedoch keineswegs. Bei Kaninchen No. XV, bei dem die Formaldehydwirkung erst 24 Stunden nach der Milzbrandinfektion einsetzen konnte, mag zwar mit Rücksicht darauf,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß es zurzeit der Formaldehydbehandlung schon fieberhaft erkrankt war, angenommen werden, daß die Milzbranderkrankung schon zu weit vorgeschritten war, um noch eine Heilung erzielen zu können. Kaninchen No. XVI zeigte jedoch zurzeit der Formaldehydeinspritzung noch keine Steigerung der Körpertemperatur und konnte auch durch die 18 Stunden nach der Infektion erfolgte Verabreichung der doppelten Dosis Formaldehyd, als zu seiner Blutdesinfektion notwendig sein sollte, nicht mehr gerettet werden. Bei diesen beiden Tieren trat nicht nur keine Desinfektion des Blutes ein, die Formaldehydeinspritzung hat im Gegenteil den Eintritt des Todes noch beschleunigt, da beide schon vor den Kontrolltieren zugrunde gingen. Auch bei Kaninchen No. XVII, das schon 8 Stunden nach der Infektion die doppelte antiseptische Formaldehydosis eingespritzt erhielt, konnte der Todeseintritt nicht verhindert werden, wenn auch eine leichte Verzögerung desselben festzustellen ist. Aber selbst diese Wirkung kann nicht wohl als desinfektorische in Anspruch genommen werden, denn beim Vergleich mit Kaninchen No. XI und XII hätte sonst durch diese Formaldehyddosis bei der kurzen vorherigen Einwirkungsdauer der Milzbrandbacillen mindestens eine erheblichere Verzögerung, wenn nicht eine Verhinderung des Todes erreicht werden müssen.

Ein auffallendes Ergebnis lieferte die dritte Versuchsreihe, bei der zuerst Formaldehyd eingespritzt wurde, und die Milzbrandinfektion erst später erfolgte. Hier konnte selbst die kolliseptische Formaldehyddosis den Todeseintritt erheblich verzögern. Die einfache und doppelte antiseptische Formaldehyddosis erhielt die Tiere in allen Fällen am Leben, selbst wenn die Milzbrandinfektion wie bei Kaninchen No. XXIII u. XXIV erst $3^1/_4$ bezw. 4 Tage nach der Formaldehydbehandlung vorgenommen wurde. Diese dritte Versuchsreihe bestätigte die nach dem Ergebnis der zweiten gehegte Vermutung, daß die günstige Wirkung des endovenös verabreichten Formaldehyds gegen Milzbrandinfektionen keine Desinfektionswirkung sein kann. Würde ein desinfektorischer Erfolg vorliegen, so hätte dieser bei der ersten und zweiten Versuchsreihe, wo noch das ganze injizierte Formaldehyd gegen die Infektion zur Wirkung kommen konnte, viel stärker zur Geltung kommen müssen, als bei der dritten Versuchsreihe, wo zur Zeit der Infektion schon ein großer bezw. der größte Teil des injizierten Formaldehyds wieder ausgeschieden war.

Jauss (23), der Untersuchungen darüber angestellt hat, wie lange nach innerlichen Helmitolgaben freies Formaldehyd im Blute nachweisbar ist, hat gefunden, daß die Formaldehydmenge im Blute schon 6—8 Stunden nach der letzten Verabreichung von Helmitol abnimmt. Nach 24 bis 30 Stunden wurde die Reaktion nach Jorissen schon fraglich und blieb nach 46 Stunden ganz aus. Mit Hilfe der anderen Reaktionen konnte Jauss zwar noch bis zum 5. Tage Formaldehyd nachweisen, jedoch nur noch in Spuren. Rosenberg kommt bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen zu dem Schluß, daß zwecks Nachweises von freiem Formaldehyd im Blut unbedingt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einnahme, am besten aber noch früher, etwa innerhalb der ersten 12 Stunden, die Blutproben entnommen werden müssen. Nach diesen Versuchsergebnissen halte ich es für ausgeschlossen, daß nach 4 Tagen noch so viel Formaldehyd im Blut vorhanden ist, als zu einer Desinfektionswirkung gegen Milzbrand erforderlich wäre.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn die günstigen Erfolge, die sich durch endovenöse Formaldehydgaben gegen Milzbrandinfektionen erzielen lassen, nicht auf eine desinfektorische Wirkung des Mittels zurückgeführt werden können, so drängt sich die Frage auf, wie sie denn sonst wohl zustande kommen mögen. Da morphologische und spektroskopische Blutveränderungen nicht festzustellen waren, so lag die Vermutung nahe, daß sich durch die Ermittelung einer Veränderung in der Blutzusammensetzung ein Hinweis auf die Art der Formaldehydwirkung finden lasse. Am ehesten war dies von einer Zählung der weißen Blutkörperchen zu erwarten, weshalb ich noch bei 3 Kaninchen, denen 3—4 g einer 1-proz. Formaldehydlösung in die Blutbahn eingespritzt waren, mit dem Thomaschen und dem Bürkerschen Zählapparate die Leukocyten zählte. Das Ergebnis der Zählungen stimmte bei den 3 Tieren mit geringen prozentualen Schwankungen darin überein, daß schon 1/2 Stunde, am deutlichsten aber etwa 1 1/2 Stunden nach der Formaldehydeinspritzung ein starker Leukocytensturz, nahezu bis zur Hälfte der ursprünglichen Leukocytenzahl, eintrat. Hierauf folgte eine sehr starke Vermehrung der weißen Blutkörperchen, die schon nach etwa 3 Stunden ihren Höchstpunkt mit ungefähr der 1 1/2-fachen Zahl der anfänglich vorhandenen Leukocyten erreichte, um dann allmählich im Verlaufe von 8—10 Stunden auf die Norm zurückzukehren.

Wenn dieses Ergebnis auch keinen sicheren Schluß auf die Art der Formaldehydwirkung zuläßt, da die Beteiligung der einzelnen Leukocytenarten an der anfänglichen Verminderung und späteren Steigerung der Zahl der weißen Blutkörperchen nicht berücksichtigt wurde, so deutet es doch darauf hin, daß den blutbildenden Organen eine Hauptrolle bei der Schutzwirkung des Formaldehyds gegen Milzbrandinfektionen zukommt, und daß die Schutzstoffe des Körpers gegen die Infektion durch das Formaldehyd vermehrt werden. Dabei ist es als ausgeschlossen anzusehen, daß die Schutzwirkung lediglich durch eine gesteigerte Phagocytose infolge Vermehrung der Leukocyten hervorgerufen wird, denn wie meine Untersuchungen ergeben haben, besteht die Schutzwirkung auch dann noch, wenn sich die Vermehrung der weißen Blutkörperchen längst wieder ausgeglichen hat. Es muß also wohl, wie dies Dunger (27) für die durch endovenöse Kollargol- und Mariani (28) für die durch Sublimateinspritzungen erzeugte höhere Widerstandskraft des Tierkörpers gegen Infektionen annehmen, eine vermehrte Bildung von Immunkörpern durch das Formaldehyd herbeigeführt werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse der Arbeit Herrn Prof. Dr. Uebele für die Anregung zu derselben, und Herrn Oberregierungsrat Dr. von Beisswaenger für die Erlaubnis, die Versuche in dem ihm unterstellten Laboratorium auszuführen, gebührenden Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Stahl, Pharmazeut. Zeitg. 1893. No. 22.
2) Slater-Rideal, On formaldehyde as an antiseptic. (The Lancet. 1894. I. p. 1004.)
3) Walter, Formalin als Desinfektionsmittel. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 421.)
4) Koch, Ueber Desinfektion. (Mitt. d. Kais. Gesundheitsamts. Bd. I. p. 234.)
5) Bechtold u. Ehrlich, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1906. p. 173.
6) Trillat, Bull. d. soc. chim. de Paris. 1892. 3 mars.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7) Aronson, Ueber die antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds. (Berl. klin. Wochenschr. 1892. p. 749.)
8) Rosenberg, Ueber die Wirkungen des Formaldehyds im Holzin und Steriform. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 488.)
9) Blum, Der Formaldehyd als Antisepticum. (Münch. med. Wochenschr. 1893. p. 601.)
10) Gegner, Ueber einige Wirkungen des Formaldehyds. (Münch. med. Wochenschr. 1893. p. 599.)
11) Benedictini, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907. Heft 3 u. 4.
12) Zorn, Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1588.
13) Klueber, Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1416.
14) Rosenberg, Ueber den Wert des Formaldehyds für die interne Therapie. (Therap. d. Gegenwart. 1905. p. 55.)
15) Fleissig, Die Dosierung des Formaldehyds. (Therap. Monathefte. 1909. p. 113.)
16) Bruni, Chem. Centralbl. 1900. I. p. 51.
17) Schottelius, zit. nach Fiegel, Ueber das Formaldehyd in desinfektorischer und toxischer Beziehung. Inaug.-Diss., Berlin 1898.
18) Aronson, Ueber eine neue Methode zur Desinfektion von größeren Räumen mittels Formalin. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 108.)
19) Zuntz, zit. nach Walter, Formalin als Desinfektionsmittel. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. p. 425.)
20) Pottewin, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894.
21) Berlioz-Trillat, Sur les propriétés des vapeurs du formol ou aldehyd formique. (Compt. rend. d. séanc. de l'Acad. d. scienc. T. 115. 1892. p. 290.)
22) Fiegel, Ueber das Formaldehyd in desinfektorischer und toxischer Beziehung. Inaug.-Diss., Berlin 1898.
23) Jauss, Untersuchungen über innere Antisepsis durch Helmitol. Bern 1908.
24) Jacobsohn, Ueber die interne Wirkung von Formaldehyd. (Therap. d. Gegenw. 1904. p. 314.)
25) Maguire, zit. nach Vanino u. Seitter, Der Formaldehyd. Wien (A. Hartlebens chem.-techn. Bibliothek).
26) Elbrecht u. Suodgras, Kahane Pietschmann, Neuere Arzneimittel. 1897.
27) Dunger, Das Verhalten der Leukocyten bei intravenösen Kollargolinjektionen und ihre klinische Bedeutung. (Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden.)
28) Mariani, Die endovenösen Sublimateinspritzungen bei infektiösen Krankheiten. (Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1904. p. 262.)

Nachdruck verboten.

Sur la virulence de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage.

[Service antirabique de l'Institut Impérial de Médecine expérimentale à St. Pétersbourg.]

Recherches expérimentales.

Par le Dr. **Raphaël Pirone.**

I.

Nous avons été amené par l'étude histologique de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage[1]) à envisager conséquemment le problème de la virulence de ces organes chez les animaux enragés.

Dans cette première note pourtant, nous allons relater seulement les résultats de quelques recherches d'épreuve, instituées dans le but d'essayer en général la virulence de l'hypophyse et de la surrénale.

---

1) Sur les altérations de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage. (Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1910.)

Generated on 2019-09-14 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

L'étude systématique et comparative de la virulence de tous les deux organes chez les animaux succombés à la rage des rues et à la rage de laboratoire faira l'objet d'un prochain travail.

Que la surrénale des animaux enragés renferme le virus c'est un fait qu'on peut considérer comme acquis.

Les recherches expérimentales de Bombicci[1]); celles plus récentes de Sertoli[2]); les observations de Bertarelli et Volpino[3]) sur l'homme, nous fournissent assez de donnés pour conclure que dans la plupart des cas les capsules surrénales se montrent virulentes.

Il n'en est pas de même de l'hypophyse qui, comme il paraît, n'a pas été étudiée au point de vue de la virulence; c'est ce que nous a décidé à communiquer nos résultats.

Voici les protocoles des nos expériences.

1. Hypophyse.

Première expérience. Chien No. 23 de l'année 1910, atteint par la rage le 6 janvier et envoyé encore vivant au Service antirabique, où il succomba le 9. A l'autopsie: corps étrangers en grande quantité dans l'estomac; sur la muqueuse de celui-ci, nombreuses hémorragies.

On prépara avec l'hypophyse une émulsion 1:10 dans l'eau physiologique, qu'on injecta à la dose d'$^1/_4$ de c. c. sous la dure-mère à deux lapins le 9 janvier.

Tous les deux tombèrent malades le 27 et moururent un le 28, l'autre le 29 janvier, présentant une forme typique de rage paralytique. A l'autopsie: ecchymoses sur toute l'étendue de la muqueuse gastrique également nombreuses chez tous les deux lapins.

Deuxième expérience. Chien No. 321 du 1910, comme le précédent, mené le 10 mars au Service en pleine rage furieuse et succombé le 13. Dans l'estomac corps étrangers; sur la muqueuse gastrique hémorragies; dans la corne d'Ammon corpuscules de Negri.

L'hypophyse émulsionné 1:10 fut injecté le 13 mars à trois lapins. Deux reçurent sous la dure-mère $^1/_4$ de c. c., un troisième reçut dans les muscles de la nuque 1 c. c. d'émulsion.

Après 14 jours, le 27 mars, tombèrent malades de rage paralytique les deux premiers lapins et succombèrent le lendemain; 3 jours plus tard, le 30 mars, tomba malade le troisième aussi et mourut le 1er avril. A l'autopsie chez tous les trois on rencontra des hémorragies sur la muqueuse gastrique.

2. Surrénale.

Première expérience. D'un chien envoyé en observation au Service antirabique et succombé à la rage des rues le 20 octobre 1909 (No. 1276), on préleva la corne d'Ammon et les capsules surrénales. L'examen histologique décela dans la corne d'Ammon des nombreux corpuscules de Negri.

Avec les surrénales finement broyées et diluées dans l'eau physiologique on prépara une émulsion 1:10, dont la portion supérieure claire fut injectée sous la dure-mère à la dose d'$^1/_4$ de c. c. à deux lapins le 21 octobre.

L'un d'eux mourut après trois jours par coccidiose. L'autre tomba malade le 28 novembre, présentant d'abord parésie au train postérieur, ensuite paraplégie complète et succomba le 30. A l'autopsie: hémorragies disséminées sur la muqueuse de l'estomac, paralysie de la vessie.

Deuxième expérience. Chien, comme pour le cas précédent, succombé à la rage des rues le 13 novembre 1909 (No. 1352). Dans la corne d'Ammon corpuscules de Negri.

Avec l'émulsion des surrénales 1:10, on inocula le 14 novembre trois lapins; deux sous la dure-mère avec $^1/_4$ de c. c.; le troisième dans les muscles de la nuque avec 1 c. c. Les deux premiers lapins tombèrent malades le 3 et succombèrent le 4 décembre en état de paraplégie. Le troisième lapin tomba malade seulement le 13 janvier 1910 et succomba le 15, après avoir présenté d'abord faiblesse, ensuite parésie, enfin paralysie

1) La Riforma med. Vol. 6. 1890. p. 471.
2) Rivista critica di Clinica medica. Vol. 2. 1901. p. 762.
3) Giornale della R. Accad. di medicina di Torino. Vol. 66. 1903. p. 444.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

du train postérieur. A l'autopsie chez les trois lapins: hémorragies et ulcères sur la muqueuse gastrique et paralysie de la vessie.

Il n'est pas inutile de signaler le fait, que dans les surrénales des chiens fournisseurs du virus, nous n'avons pas trouvé des corpuscules de Negri. Cela rappelle l'observation de Daddi[1]), qui, lui aussi, ne trouva pas des corps de Negri dans la parotis et le pancreas de chiens rabiques, quoique il avait transmis avec l'émulsion de ces organes la maladie aux lapins.

II.

Des expériences précédentes, nous sommes bien loin de tirer des déductions générales; d'autant plus que le problème de la virulence de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage comprende encore bien de questions, chacune desquelles mérite d'être élucidée à part et que nous voulons seulement mentionner ici.

D'abord celle de la virulence de ces organes chez les animaux succombés au virus fixe.

Ensuite la question, pas moins intéressante, du moment où la surrénale et l'hypophyse deviennent virulentes; c'est-à-dire le sont elles en même temps que le système nerveux central, ou bien le deviennent secondairement à mesure que le virus se répand dans l'organisme.

Enfin, étant données les différences constatées par certains chercheurs entre la virulence de la surrénale dans la rage des rues et dans la rage de laboratoire, n'y aurait-il pas lieu à admettre un rapport, voir même un parallelisme, entre la durée clinique de la maladie, les altérations histo-pathologiques, et la virulence des organes en question? En d'autres termes, à la même manière qu'à une plus longue démarche de la maladie, correspondent des lésions bien plus profondes de l'hypophyse et de la surrénale; ainsi ne serait-elle pas la virulence aussi plus accentuée dans les cas où la maladie a une durée plus longue (rage des rues par ex.), et absente ou moins accentuée dans les cas à évolution plus rapide (resp. rage de laboratoire)?

Nous n'avons pas besoin de signaler l'importance de telles questions, pour les données qu'elles peuvent nous fournir sur la pathogénie de la rage en général. Nous y reviendrons.

Ici ce que nous tenons à établir c'est le fait que non seulement la surrénale, mais l'hypophyse aussi se montre virulente au cours de la rage; au moins chez les animaux succombés à la rage des rues.

1) Rivista critica di clinica medica. 1903. p. 337.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Ein neuer Apparat zur Formaldehydbereitung.

[Aus dem Hygienischen Institut der Kgl. Universität Turin (Leiter: Prof. L. Pagliani).]

Von Dr. **Gino Pinzani.**

Mit 3 Figuren.

Von allen bis heute empfohlenen Mitteln zur Formaldehydbereitung verdient zweifellos die den Untersuchungen Evans und Russels zu verdankende Methode den Vorzug, nach der man eine Formalinlösung auf Kaliumpermanganat einwirken läßt. Diese beiden, überall leicht erhältlichen Substanzen bringen, wenn sie miteinander in Berührung kommen, eine heftige chemische Reaktion hervor, die nach Evans und Russel zur Bildung von Manganhydrat, Kaliumkarbonat und Kohlenanhydrid führt. Die heftige, von den beiden Stoffen ausgelöste Reaktion geht mit Wärmeentwickelung und Bildung von Formaldehyd und Wasserdampf einher.

Dieses Formaldehydherstellungsverfahren ist allen übrigen weit überlegen, bei denen komplizierte und kostspielige Apparate notwendig werden, die obendrein nicht ungefährlich sind, da bei einigen von diesen Vorrichtungen eine große Spiritusflamme im Zimmer unterhalten bleibt.

Ueber die desinfizierende Wirkung des solchermaßen hergestellten Formaldehyds liegt eine sehr umfangreiche Literatur vor. Nach den Untersuchungen von Dörr und Raubitschek (Wien. klin. Wochenschrift. 1907. No. 24 und Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 45. Heft 1—2), von Base (Journ. of the Amer. Chem. Soc. Vol. 28. 1906), von Nieter und Blasius (Hyg. Rundschau. 1908. No. 13), von Croner und Pauche, Karliński, Blasius und Bierrotte, Marmann, Philipp, Böhncke, Hannes, Winter, Kamanin, Kalähne und Strunk sowie den jüngsten Forschungen von Walbum, Lockemann und Croner, und des Italieners Tanda (Igiene moderna. 1910. No. 2) steht fest, daß dieses Verfahren in nichts den übrigen Herstellungsweisen des Formaldehyds mittels komplizierter und kostspieliger Apparate nachsteht. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde auch das Permanganatverfahren durch Ministerialentschließung vom 1. August 1908 unter die in Preußen angewandten, amtlichen Desinfektionsmethoden aufgenommen.

Nach den Angaben Löseners, die nach der Anschauung der meisten oben aufgeführten Experimentatoren die richtigsten sind, wird in ein wenigstens 50 cm quer und 50 cm in der Höhe messendes Eisen-, Holz- oder auch irdenes Gefäß Permanganat gebracht und darauf eine Formalinwassermischung gegossen; nach kurzem Umrühren mit einem Stück Holz verläßt man schnell das Zimmer und verschließt sorgfältig die Tür. Lösener gibt für einen Raum von 100 cbm folgende Dosen an: 3,3 kg Permanganat, 3,3 l 40-proz. Formalin, 3,3 l Wasser. Desinfektionsdauer bei diesen Dosen wenigstens 5 Stunden.

Doch ist auch dieses Verfahren nicht ohne Mängel und Gefahr. Abgesehen von der Frage, ob damit möblierte Räume desinfiziert werden können (hierauf werde ich später noch zurückkommen), bleibt die übrigens schon von früheren Forschern hervorgehobene Tatsache bestehen, daß

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Reaktion sich mit solchem Ungestüm vollzieht, daß die aufbrausende Flüssigkeit sehr oft aus dem Gefäß austritt und auf den Fußboden sich ergießt, wo sie unverwischbare Spuren hinterläßt. Daher muß das Gefäß eine bedeutende Größe besitzen und in der Tat werden Gefäße angeraten, deren Fassungsvermögen wenigstens einem Verhältnis von 25 l auf je 1 kg (bezw. Liter) der reagierenden Stoffe entspricht. Aber auch so ist noch nicht die Gefahr des Ueberspritzens auf den Fußboden ausgeschlossen. Weit bedenklicher ist endlich aber die von La Wall hervorgehobene Möglichkeit einer Selbstentzündung der Mischung und einer Explosion mit Flammenentwickelung, wie sie von Philipp einmal beobachtet worden ist. Man hat zwar die Schuld hieran der Unsauberkeit des Gefäßes bezw. Verunreinigungen des Permanganates zugeschoben, aber die Gefahr besteht auf jeden Fall, und es ist leicht einzusehen, welch ungeheure Folgen daraus entstehen könnten.

Um nun diesen Uebelständen abzuhelfen und auch die in Berührung gelangenden Reagentienmengen genau regeln zu können, habe ich einen Apparat ersonnen, dessen Beschreibung ich hiermit gebe:

Im wesentlichen handelt es sich um zwei Rezipienten, einen oberen, in dem das Gemisch von Formalin und Wasser Platz findet, und einen unteren, zur Aufnahme des Permanganats bestimmten. Das sich entwickelnde (wie gesagt, aus Formaldehyd, Wasserdampf und Kohlenanhydrid bestehende) Gas wird mittels eines Schlauches in das zu desinfizierende Zimmer geleitet.

Im besonderen besteht der Apparat aus drei verschiedenen Teilen, die aus Fig. 1 ersichtlich sind.

Den ersten Teil stellt ein Blechzylinder *A* dar, der zur Aufnahme des Permanganats dient. Sein Durchmesser beträgt 15 cm und seine Höhe 30 cm, sein Fassungsvermögen demnach 5,3 l. An seiner Außenseite trägt er einen vorspringenden Teil *a*, der in eine entsprechende Einkerbung im Zylinder *C* einzuklinken hat.

Der zweite Hauptteil des Apparates zerfällt in zwei Unterteile, das zylindrische Gefäß *B* und den Zylinder *C*. Ersteres, zur Aufnahme des Gemisches von Formalin und Wasser bestimmt, mißt quer 25 cm und in der Höhe 10 cm; durch dasselbe geht seiner ganzen Höhe nach die Röhre *c*, welche das im Apparat sich entwickelnde Formaldehyd abzuführen hat. Eine Oeffnung *d* gestattet die Einfüllung der Flüssigkeit und das kleine Loch *e* im Boden das Durchträufeln derselben nach unten, zu dessen Regulierung von außen durch Drehen an dem oben an *B* angebrachten Knopf *e* eine Schraube mehr oder minder tief in das kleine Loch *e* eingesenkt wird. Unten an *B* ist ein unten offener Zylinder *C* angelötet, worin der Zylinder *A* bequem Platz findet. Zur Befestigung des letzteren dient der schon genannte vorspringende Teil *a* nebst der entsprechenden Auskerbung *b* im unteren Teil des Zylinders *C*.

Die beiden Zylinder *A* und *C* finden schließlich in dem 20 cm breiten und 35 cm hohen zylindrischen Gefäße *D* Aufnahme, das außen mit Filz umkleidet ist; letzteres bezweckt nicht so sehr die Verhütung von Wärmeverlust, als den Schutz des den Apparat Bedienenden gegen Verbrennen.

Ich habe also zur Formaldehyderzeugung einen Apparat zur Anwendung gebracht, der so ziemlich mit dem zur Herstellung von Acetylengas zu Beleuchtungszwecken im Haushalt gebrauchten übereinstimmt. Wie bei diesem die Einwirkung des Wassers auf das Calciumcarbid ein

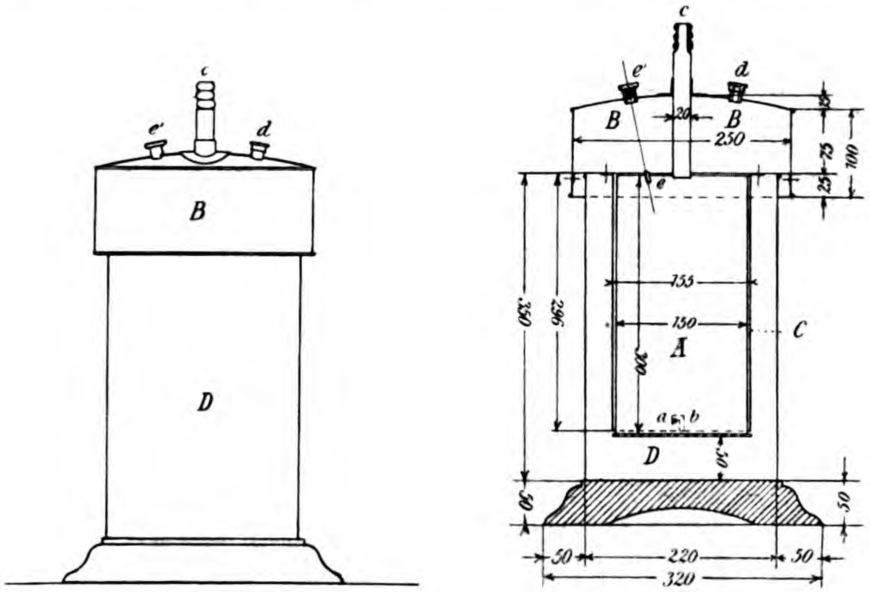
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gas erzeugt, so entsteht bei dem meinigen Formaldehyd durch Berührung des Formalins mit dem Kaliumpermanganat.

Die Wirkungsweise des Apparates ist leicht verständlich.

In den Behälter *A* kommt das Permanganat, das feinkristallisiert sein muß. Seine Menge hängt von der Größe des zu desinfizierenden Raumes ab; zur Aufnahme der von Lösener für 100 cbm für erforderlich gehaltenen 3,3 kg reicht der Apparat aus, während bei noch größerem Bedarf eine Neufüllung nötig wird.

Der Zylinder *B* nimmt das Gemisch von Formalin und Wasser auf; das Loch *e* muß natürlich vorerst sorgfältig geschlossen gehalten werden



A B

Fig. 1 A. Schematische Gesamtansicht. Fig. 1 B. Schnitt.

In den Außenzylinder *D* schüttet man eine bestimmte Menge ganz heißen Wassers. Das ist notwendig, weil die bei der Mischung von Permanganat und Formalin entstehende Wärme der Hauptgrund der Formaldehydentwickelung ist. Ein umgebender Kaltwassermantel würde die Reaktion erheblich beeinträchtigen. Man erhitzt also in einem besonderen Gefäß das Wasser, und gießt es siedend in den Zylinder. Seine Menge muß derart bemessen werden, daß nach Einhängung der ineinandersteckenden Zylinder *A* und *C* sein Spiegel 2—3 cm unterhalb der Oeffnung des Behälters *D* bleibt.

Nachdem *A* und *C* ineinander befestigt und zusammen in das heiße Wasserbad in *D* eingetaucht sind, ist der Apparat gebrauchsfertig.

Um ihn in Betrieb zu setzen, braucht man nur das Loch *e* durch Drehen an dem Außenknopfe *e'* zu öffnen. Das Formalin fällt auf das Permanganat, und nach wenigen Sekunden sieht man aus dem Rohre *c* einen starken Strahl von Wasserdampf mit Formaldehyd vermischt aufsteigen. An das Rohr *c* kann ein Gummischlauch angesetzt werden, mittels dessen das Gas überall hingeleitet werden kann, in einen Schrank durch ein Loch in dessen Rückwand, in ein Zimmer durch das Schlüsselloch etc.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der Apparat hat also (wie auch andere, jedoch kompliziertere) in erster Linie den Vorteil, daß derselbe außerhalb des Zimmers bleibt, also leicht zu überwachen ist. Er ist weiter absolut gefahrlos in seiner Handhabung, besonders ist Explosion ausgeschlossen. Denn im Falle, daß sich das Auslaßrohr *c* einmal verstopfte, der Druck in *A* sich also steigerte, würde das Gas, wie leicht einzusehen ist, sich durch den Raum zwischen *A* und *C* einen Ausweg suchen und durch das heiße Wasser hindurchgurgeln, wodurch der Aufsichthabende aufmerksam gemacht und den Formalinzufluß abzustellen veranlaßt würde.

Ein weiterer Vorteil der Einrichtung ist die Regulierbarkeit der Gaserzeugung, indem durch entsprechende Verstellung der Schraube *e'* jederzeit die Gasentwickelung und somit die Stärke des Strahles beliebig, und zwar augenblicklich, gesteigert oder vermindert werden kann.

Es ist unbedingt darauf zu achten, daß der Behälter *B* niemals leer werde; in dem Maße, wie die Flüssigkeit nach unten sickert, muß nachgefüllt werden.

Bekanntlich entfaltet das Formaldehyd seine Wirksamkeit nur, wenn es in mit Feuchtigkeit gesättigtem (90—95 Proz. relativer Feuchtigkeit)

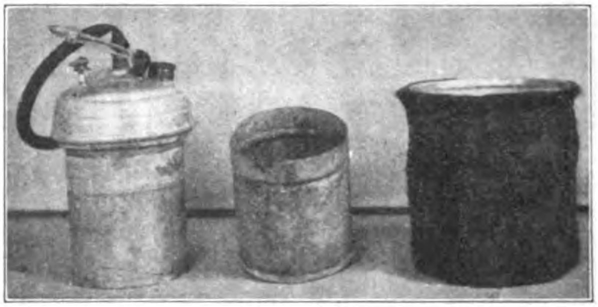


Fig. 2. Apparat, in seine verschiedenen Teile zerlegt.

und erwärmtem (auf 50—60° C) Raum erzeugt wird. Auch muß die Einwirkung genügend lange fortgesetzt werden.

Was die erste Bedingung betrifft, so macht mein Apparat besondere Anstalten überflüssig; denn, wie wir gesehen haben, entsteht außer Formaldehyd auch Wasserdampf, und zwar in solcher Menge, daß die den desinfizierenden Dämpfen ausgesetzten Gegenstände manchmal schon nach ganz kurzer Zeit von Wasser triefen. Der Wasserdampf verhindert ziemlich sicher die Polymerisation des Formaldehyds, die bei anderen Apparaten bekanntlich häufig eintritt. Bezüglich der Temperatur sind allerdings anderweitige Maßnahmen nötig, wennschon die hohe Temperatur des entweichenden Gases einen kleinen Raum in kurzer Zeit zu erwärmen vermag. Hinsichtlich der Expositionsdauer endlich bin ich der Ansicht, daß bei Verwendung der von Lösener empfohlenen Mengen (3,3 kg bezw. 3,3 l von jedem Reagens auf je 100 cbm Raum) eine 5—6-stündige Formaldehydeinwirkung reichlich genügt.

Kann nun dieser Apparat für die Desinfektionspraxis nützlich werden? Ich glaube wohl, denn die so einfache und handliche Einrichtung kann sehr wohl die anderen Apparate in allen Fällen ersetzen, wo Formaldehyd als keimfreimachendes Mittel zur Anwendung kommen kann. Hier mögen einige Bemerkungen am Platze sein:

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es wird von manchen geglaubt (und noch heutzutage wird die betreffende Methode von den Verwaltungen einiger Großstädte befolgt), daß Formaldehyd zur Keimfreimachung von Zimmern dienen kann, wo Infektionskranke gelegen haben. Man stellt zu diesem Zweck einen Apparat in das Zimmer, setzt ihn in Betrieb und verläßt das Zimmer, es gut hinter sich verschließend; oder der Apparat bleibt außerhalb des Raumes und das Gas wird durch ein Loch in der Tür hineingeleitet. Nun ist es aber eine heutzutage von allen anerkannte Tatsache, daß das Formaldehyd sich nach der Zimmerdecke zieht und solchermaßen nur eine sehr geringe Wirkung auf den Fußboden und die ihm naheliegenden Teile ausübt, worauf es uns bei der Desinfektion doch gerade hauptsächlich ankommt; außerdem dringt dieses Gas nur sehr wenig tief ein. Daher glaube ich, daß der Nutzen des Formaldehyds bei derartiger Anwendungsweise recht gering anzuschlagen ist. Was nun die Formaldehyddesinfektion ohne Spezialapparate, d. h. durch einfache Vermischung von Formalin und Permanganat, in einem offenen, im zu desinfizierenden Raum aufgestellten Gefäß betrifft, so haben allerdings, wie schon gesagt, zahlreiche Autoren die Brauchbarkeit des Verfahrens hervorgehoben, indem infizierte Gegenstände, die in den desinfizierten Räumen in verschiedener Höhe angebracht waren, nach der Formaldehydeinwirkung mehr oder weniger keimfrei befunden wurden. Ohne nun die Ergebnisse dieser Autoren in Zweifel ziehen zu wollen, glaube ich doch, daß keiner der bisher verwendeten Apparate oder Verfahren (mein Apparat nicht ausgenommen) zur Zimmerdesinfektion besonders geeignet ist.

Fig. 3. Apparat in Betrieb.

Wo sich hingegen das Formaldehyd ausgezeichnet bewährt hat, das ist bei der Desinfizierung von Gegenständen, die nicht mittels Sublimat oder Dampf ohne Beschädigung keimfrei gemacht werden können. Ich denke hier an Kleidungsstücke (besonders Frauenkleidung), Pelzwerk, Lederwaren und Metallgegenstände. Solche Gegenstände kann man in einen Schrank hängen, in den der Formalinstrahl geleitet wird. In vielen Desinfektionsanstalten ist ein Schuppen vorhanden, wo die aufgehängten Objekte durch ein Triebwerk in Drehung gehalten werden (zur Vermeidung der Ansammlung des Formaldehydes in den höher gelegenen Teilen). Als Beispiel führe ich die Formaldehyddesinfektionskammer an, die in der Turiner städtischen Desinfektionsanstalt auf Anregung von Dr. Abba und Rondelli hin eingerichtet worden ist.

Nur unter diesen Bedingungen kann man sich vom Formaldehyd gute Resultate versprechen. In solchen Verhältnissen nur, glaube ich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

auch, kann der von mir vorgeschlagene Apparat praktisch gute Dienste leisten.

Meine Ausführungen möchte ich dahin zusammenfassen, daß dort, wo nach meinen obigen Darlegungen die Formaldehydverwendung am Platze ist, mein Apparat recht nützlich sein dürfte. Vor dem Verfahren der einfachen Vermischung von Formalin und Permanganat hat er den Vorzug weit leichterer Verwendbarkeit, vollständiger Gefahrlosigkeit, sowie der Regulierbarkeit außerhalb des Desinfektionsraumes voraus, während er die anderen Formaldehyderzeugungsapparate an Einfachheit der Konstruktion und Anwendung übertrifft und außerdem die Polymerisation fast sicher verhindert. Explosions- oder Brandgefahr ist, wie gesagt, ausgeschlossen. Endlich ermöglicht die Einfachheit der Ausführung einen äußerst billigen Herstellungspreis, wie ihn die anderen Apparate zur Formaldehydbereitung sicher nicht haben.

Nachdruck verboten.

Eine neue Methode zum Studium der lokomotorischen Funktion der Bakterien [1]).

[Aus dem bakteriologischen Institut der Universität Moskau.]

Von Dr. **M. Liachowetzky.**

Mit 2 Textfiguren.

Bis zur Gegenwart bedient man sich zum Studium der lokomotorischen Funktionen der Bakterien des einzig existierenden Verfahrens, nämlich der mikroskopischen Untersuchung im hängenden Tropfen unter Zuhilfenahme eines Okulars mit mikrometrischer Teilung. Auf diese Weise studierte Fried [2]) die Eigenbewegung der Bakterien im Laboratorium von Prof. Lehmann in Würzburg, und auf die gleiche Weise auch Stiegel [3]).

Mir ist es im Verlaufe meiner Arbeiten über die lokomotorische Funktion der Bakterien gelungen, eine andere Methode zu schaffen, bei deren Ausgestaltung ich mir eine Idee von G. N. Gabritschewsky zu Nutze machte. Bei mir bewegen sich die Bakterien nicht in einem flüssigen Medium, sondern auf der Oberfläche eines feuchten Filters von Schleicher & Schüll aus schwedischem Papier; dieses Filter wird auf eine horizontale Fläche gelegt. Behufs Erzielung einer derartigen Fläche gieße ich eine gewisse Menge von geschmolzenem (einfachem) Agar in eine kleine Petri-Schale, die auf eine vorher aufgestellte horizontale Fläche gebracht wird. Auf diese Weise bildet der erstarrte Agar die horizontale Unterlage, auf die das trockene Filter gelegt wird; erst hier durchtränkt sich dieses mit der Kondensationsflüssigkeit des

---

1) Vortrag, gehalten auf dem XII. Kongreß der russischen Naturforscher und Aerzte, Moskau 1909, und in der Bakteriol. Ges. in Moskau.

2) Fried, Eugen, Biologische Studien über die Eigenbewegung der Bakterien. Inaug.-Diss. 1902.

3) Stiegel, R., Ueber die Fortbewegungsgeschwindigkeit und Bewegungskurven einiger Bakterien. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLV. 1907. Heft 4.)

Digitized by Google · Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Agars und wird dadurch feucht; im Falle von ungenügender Feuchtigkeit wird das Filter erst hier an Ort und Stelle noch mit einer geringen Menge von Kochsalzlösung oder irgend einer anderen Lösung angefeuchtet. Auf einer der Flächen (der oberen) meiner Filter befindet sich eine Zeichnung, die nichts anderes darstellt als 3 von Rand zu Rand über die gesamte Filterfläche geführte und exzentrisch sich schneidende Linien mit Teilung in Zentimeter und Millimeter, wie dies aus nebenstehender Zeichnung ersichtlich ist (s. Fig. 1).

Sobald die Petri-Schale auf die beschriebene Weise vorbereitet und das feuchte Filter in ihr bereits untergebracht ist, so ergreife ich mit einer besonderen Platinnadel von der Art, wie sie in Fig. 2 abge-

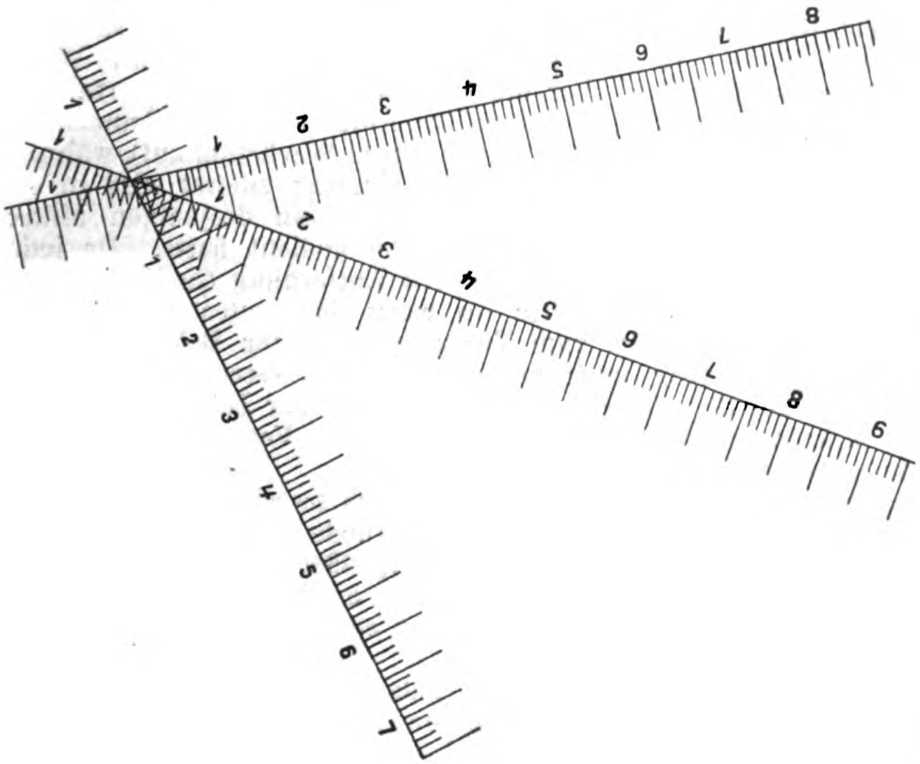


Fig. 1.

Fig. 2.

bildet ist, im Reagensröhrchen eine gewisse Menge Bakterienmaterial (gewöhnlich benutze ich Agarkulturen) und übertrage sie in die vorbereitete Schale behufs Unterbringung auf der Filterfläche an der Kreuzungsstelle der oben erwähnten Linien; zu diesem Zwecke durchsteche ich mit der infizierten Nadel das Filter und den darunter befindlichen Agar gerade an dem Punkte, wo alle 3 Linien der Zeichnung einander kreuzen.

Die Schale mit den auf das feuchte Filter aufgetragenen Bakterien wird nachher unter streng festgesetzte Temperaturverhältnisse gebracht. Die hier belassenen beweglichen Mikroorganismen beginnen sich sodann zu bewegen. Wie mir eigene Beobachtungen an Choleravibrionen und Pyocyaneus-Bacillen gezeigt haben, weisen bewegliche Mikroorganismen unter derartigen Versuchsbedingungen die deutlich ausgeprägte

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tendenz auf, sich im allgemeinen in Kreisebenen auszubreiten; je länger sie auf dem Filter belassen werden, eine desto größere Kreisfläche nehmen sie ein.

Aufgefangen werden die Mikroorganismen an den verschiedenen Stellen des Filters mit Hilfe kleiner Stücke geflochtener Seide von 2 bis 5 mm Länge, die in sämtlichen 6 Radialrichtungen in verschiedener Entfernung von der Impfstelle hingelegt werden. Indem die Mikroorganismen an der Oberfläche des Filters sich fortbewegen und auf die an verschiedenen Stellen ihres Weges belegenen Seidenfädchen stoßen, infizieren sie diese letzteren, während die Seidenfädchen, die die Mikroorganismen nicht erreicht haben, von ihnen frei und folglich auch steril bleiben.

Nach Abschluß des Versuches wird jedes dieser Seidenfädchen vom Filter in ein Röhrchen mit steriler Bouillon übertragen und sämtliche Bouillonröhrchen für 1—2—3 Tage in den Brutschrank gebracht. Waren die Seidenfädchen glücklich über die Oberfläche des Filters verteilt, so werden nach der bezeichneten Dauer des Aufenthaltes im Brutschrank mehrere von den Bouillonröhrchen trübe (weisen Wachstum auf), während die übrigen wie vorher klar (d. h. steril) bleiben; zuletzt wird in den Bouillonröhrchen mit Wachstum das Vorhandensein derjenigen Mikroorganismenart festgestellt, die zum Versuche gedient hatte. Da jedes der Seidenfädchen sich in einer bestimmten Entfernung (in Millimetern) von der Impfstelle befunden hatte, so weist das weiteste der Seidenfädchen, die eine Kultur der zum Versuche benutzten Bakterienart ergeben haben, gleichzeitig auch auf die äußerste Grenze hin, bis zu welcher im Verlauf der sich schneidenden Linien der Zeichnung die betreffenden Mikroorganismen unter den gegebenen Versuchsbedingungen vorgedrungen sind.

Durch eine Reihe von Versuchen, die ich zwecks genauerer Aufklärung einiger Seiten der vorliegenden Methode anstellte, konnte ich mich davon überzeugen, daß mit der Vergrößerung der Anzahl der radialen Richtungen, in denen ich die Bakterien auffing, auch die Exaktheit der quantitativen Bestimmung der von ihnen eingenommenen Filterfläche erheblich zunimmt.

Es fragt sich nun, was eigentlich jeder Versuch in der oben beschriebenen Anordnung ergibt? Er gibt uns die ziffernmäßige Größe des Radius der Kreisebene, die hauptsächlich infolge der aktiven Beweglichkeit der Mikroorganismen unter den betreffenden Zeit- und Temperaturverhältnissen von ihnen eingenommen worden ist; kennen wir jedoch den Radius, so vermögen wir nach der Formel πr^2 auch die Größe der gesamten, von den Bakterien eingenommenen Fläche zu bestimmen, da diese ja einen Kreis darstellt.

Somit zeigt die von mir empfohlene Methode eigentlich ebenfalls Geschwindigkeitsgrößen an, aber diese letzteren sind nicht in Linienmaßen, sondern in Flächenmaßen ausgedrückt, und überdies werden durch diese Größen die Fortbewegungsgeschwindigkeiten nicht einzelner Bakterienindividuen, sondern einer ganzen Masse von ihnen bestimmt.

Selbstverständlich werden ausnahmslos sämtliche bei der Ausführung der in Rede stehenden Methode benutzte Gegenstände vorher sterilisiert und der gesamte Versuch unter der Bedingung möglichster Sterilität

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

angestellt. Hinzuzufügen ist noch, daß die geimpfte, für eine bestimmte Zeit unter gewissen Temperaturverhältnissen usw. belassene Petri-Schale die ganze Zeit über dauernd auf einer horizontalen Ebene gehalten wird.

Ich habe eine große Reihe von Beobachtungen an notorisch beweglichen (371 Versuche) wie an notorisch unbeweglichen Bakterienformen (84 Versuche) ausgeführt; sowohl diese wie jene wurden in gleicher Weise den oben bezeichneten Versuchsbedingungen unterstellt. Sämtliche beobachtete, in Millimeter dargestellte mittlere Größen der flächenhaften Fortbewegung bei Brutschranktemperatur sind in folgender Tabelle No. 1 enthalten:

Tabelle No. 1.

Mikroorganismen		Stunden 1	2	3	5	6–8	10–16	24
unbewegliche	Bac. dysenteriae	14,1	3,1	.	.	.	< 12,6	.
unbewegliche	Bac. Shiga-Kruse, Original	< 12,6	12,6	12,6	.	12,6	.	.
unbewegliche	Bac. Shiga-Kruse, modifiziert[1])	3,1	3,1	.	.	< 9,4	.	.
unbewegliche	Bac. Flexneri No. 1, Original	.	< 12,6	.	.	< 12,6	.	.
unbewegliche	Bac. Flexneri No. 1, modifiziert[1])	.	< 12,6	.	.	< 12,6	.	.
unbewegliche	Bac. Flexneri „ 2	.	< 12,6	.	.	12,6	.	.
unbewegliche	Bac. Flexneri „ 3	.	< 12,6	.	.	50,2	.	.
unbewegliche	Bac. Flexneri „ 4	.	< 3,1	.	.	.	.	.
unbewegliche	Bact. coli commune immobile	24,3	.	< 12,6	.	12,6	65,9	.
unbewegliche	Streptococcus scarlatinae	12,6	.	.	10,2	.	.	.
unbewegliche	Streptococcus anderen Ursprungs	.	.	.	.	< 50,2	.	.
unbewegliche	Staphylococcus pyogenes aureus	.	12,6	.	.	15,7	.	28,3
unbewegliche	Anthrax	.	< 3,1	.	< 8,5	20,4	.	< 3,1
bewegliche	Typhus abdominalis, Kulturen No. 1	95,0	216,3	301,6	642,1	1306,7	3759,1	16733,1
bewegliche	Typhus abdominalis, Kulturen „ 2	.	.	.	.	.	2640,7	8588,8
bewegliche	Typhus abdominalis, Kulturen „ 3	.	.	.	.	.	1962,5	.
bewegliche	Typhus abdominalis, Kulturen „ 4	.	.	.	.	.	.	7850,0
bewegliche	Typhus abdominalis, Kulturen „ 5	.	113,0	.	.	.	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen No. 1	118,8	277,5	366,2	803,8	.	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 2	143,1	.	.	.	.	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 3	176,6	254,3	.	.	.	4849,7	8231,2
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 4	153,9	.	.	.	572,3	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 5	78,5	.	.	.	.	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 6	78,5	.	.	.	.	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 7	153,9	.	520,7	.	.	.	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 8	153,9	176,6	.	.	961,6	1962,5	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 9	149,5	.	.	314,0	.	1028,7	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 10	120,7	176,6	145,2	314,0	1962,5	3846,5	.
bewegliche	Cholera asiatica, Kulturen „ 11	.	254,3	254,3	.	1256,0	4727,1	.
bewegliche	Paratyphus A, Kulturen No. 1	136,8	352,8	.	.	.	.	.
bewegliche	Paratyphus A, Kulturen „ 2	.	78,5	.	.	1661,0	.	.
bewegliche	Paratyphus A, Kulturen „ 3	.	28,3	.	.	452,2	.	.
bewegliche	Paratyphus A, Kulturen „ 4	.	132,7	.	.	1519,8	.	.
bewegliche	Paratyphus B	.	555,4	.	.	.	.	.
bewegliche	Vibrio Prior-Finkleri	78,5	.	314,0	.	.	.	.
bewegliche	Vibrio Metschnikowi	153,9	.	530,7	.	.	.	.
bewegliche	Bac. pyocyaneus	.	.	.	.	1384,7	.	5671,6
bewegliche	Bact. coli commune mobile	.	.	.	.	1519,8	.	10563,0
bewegliche	a) (eine undifferenzierte Kultur)	50,2	201,0	.	.	754,4	.	.
bewegliche	b) (ebenfalls undifferenz. Kultur)	22,9	.	.	.	.	.	< 706,5

Die Tabelle zeigt mit aller nur wünschenswerten Deutlichkeit, daß während unter sonst gleichen Verhältnissen die Fortbewegungsgrößen

1) In bezug auf das Verhalten gegenüber Kohlehydraten (Zersetzung).

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

für die beweglichen Formen fast ausschließlich durch drei- und mehrstellige Ziffern charakterisiert sind, für die unbeweglichen Formen die Fortbewegungsgröße nur in 18 Proz. zweifellos in zweistelligen, in den übrigen 82 Proz. hingegen entweder nur unzweifelhaft in einstelligen oder höchstens in zweistelligen Ziffern ihren Ausdruck finden. Es ist klar, daß die unbeweglichen und die beweglichen Mikroorganismen in Versuchen von der beschriebenen Anordnung untereinander sehr stark abweichende Resultate ergeben; und dieser Umstand gestattet seinerseits den nicht zu bezweifelnden Schluß, daß die aktive Beweglichkeit bei der beschriebenen Versuchsanordnung mit bestem Erfolg studiert werden kann.

Somit kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die hier empfohlene Methode zum Studium der lokomotorischen Funktion der Bakterien benutzt werden kann. Aber jede neue Methode, die ihr Daseinsrecht als Forschungsmittel sich erobern will, muß Resultate ergeben, die mit denjenigen Ergebnissen, welche mit Hilfe der alten Methoden erzielt worden sind, in vollkommenem genetischen Zusammenhange stehen. Auch in dieser Beziehung genügt die hier empfohlene Methode den wissenschaftlichen Anforderungen; so ist aus den Arbeiten von Fried und Stiegel, die ihre Untersuchungen vermittelst des mikroskopischen Verfahrens ausgeführt haben, zu ersehen, daß der Choleravibrio sich schneller fortbewegt als der Bac. pyocyaneus, und dieser letztere schneller als der Typhusbacillus. Wollen wir nun sehen, was die vergleichende Untersuchung der Beweglichkeit der genannten Mikroorganismen mittels der hier beschriebenen Versuchsanordnung ergibt. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind in Tabelle No. 2 enthalten.

Tabelle No. 2.
Die von den Bakterien eingenommene Fläche in Millimeter nach:

		Stunden		
		2	6—8	10
Cholera asiatica	Kulturen No. 1	277,5	.	.
	„ 3	254,3	.	4849,7
Bac. pyocyaneus		.	1384,7	.
Typhus abdominalis	Kulturen No. 1	216,3	1306,7	.
	„ 2	.	.	2640,7
	„ 3	.	.	1962,5
	„ 5	113,0	.	.

Aus der Tabelle erhellt, daß auch bei der in Rede stehenden Versuchsanordnung der Choleravibrio am meisten, der Typhusbacillus am wenigsten beweglich ist, während der Bac. pyocyaneus eine Zwischenstellung einnimmt.

Ferner hat Fried auf mikroskopischem Wege festgestellt, daß die Bewegungen der Bakterien bei einer Temperatur von 1—5° C verlangsamt werden; eine ebensolche Hemmung wurde von ihm bei der Einwirkung mehrerer Gifte (wie Alkohol, Schwefelsäure) auf die Bakterien gefunden. Um die Sicherheit der von mir empfohlenen Methode auch in der soeben bezeichneten Richtung zu erproben, führte ich 90 Versuche mit verschiedenen beweglichen und 43 mit verschiedenen unbeweglichen Bakterienarten aus; sowohl diese wie jene wurden jedesmal unter verschiedene Temperaturverhältnisse gebracht. Als Kontrolle, mit der das beobachtete Resultat verglichen wurde, diente stets ein Versuch mit demselben Mikroorganismus (von derselben Art, von der gleichen Kultur

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

usw.), aber bei Brutschranktemperatur. Sämtliche Ergebnisse sind in den Tabellen No. 3 und No. 4 dargestellt.

Tabelle No. 3.

[(+) = Verlangsamung, (—) = unverändert, (c) = Beschleunigung.]

			Temperaturen in C									
			7,5—8,75°	bis zu 12,5°	bis zu 14°	bis zu 15°	bis zu 16,25°	bis zu 17,5°	bis zu 19°	bis zu 20°	bis zu 21,25°	bis zu 22,25°	bis zu 24°
Bewegliche Mikroorganismen	Typhus abdominalis, Kulturen	No. 1	.	(+)	(+)	(+)	.	(+)	(—)	(+)	(+)	(+)	.
			.	.	(+)	(+)	.	(+)	(+)	(+)	(+)	.	.
			.	.	.	.	.	.	(+)	.	(+)	.	.
		No. 4	.	.	.	.	(+)	.	.	.	.	.	.
		No. 5	.	.	.	(+)	(c)	(c)	.	.	.	.	.
			.	.	.	.	.	(+)	.	.	.	.	.
		No. 2	.	.	.	(+)	.	(+)	.	.	.	.	(+)
		No. 3	.	.	.	.	.	.	.	(+)	.	(+)	.
	Cholera asiatica, Kulturen	No. 3	.	.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	.	.
			.	.	.	(+)	(+)	(+)	(+)	.	.	.	.
			.	.	.	(+)	(+)	.	(+)	.	.	.	.
		No. 5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	(+)
		No. 4	.	.	.	.	(+)	(+)	.	.	.	.	.
			.	.	.	.	.	(+)	.	.	.	.	.
	Paratyphus A, Kulturen	No. 3	.	.	.	.	.	.	(+)	(c)	(c)	(+)	.
			.	.	.	.	.	.	.	(+)	(+)	.	.
			.	.	.	.	.	.	.	(+)	(+)	.	.
			.	.	.	.	.	.	.	(c)	.	.	.
		No. 2	.	.	.	.	.	(+)	(+)	(+)	(+)	.	.
			.	.	.	.	.	.	(+)	(+)	.	.	.
			.	.	.	.	.	.	(+)	(+)	.	.	.
			.	.	.	.	.	.	.	(+)	.	.	.
		No. 4	.	.	.	(+)	(+)	(+)	.	(+)	.	.	.
			.	.	.	.	(+)	(+)	.	.	.	.	.
	Paratyphus B		.	.	.	.	.	.	(+)	(+)	.	.	(+)
	Bact. coli commune mobile		.	.	(+)	(+)	.	(+)	.	(+)	(+)	.	.
			.	.	.	(+)	.	(+)	.	.	.	.	.
	Bac. pyocyaneus		.	(+)	.	(+)	(+)	(+)	.	.	.	.	.
		No. a	.	.	.	.	.	(+)	.	(+)	.	(+)	.
		No. b	.	.	.	.	.	(+)	.	.	(+)	.	.
			.	.	.	.	.	(+)	.	.	(—)	.	.
			.	.	.	.	.	.	.	.	(+)	.	.

Betrachten wir diese beiden Tabellen etwas genauer, so ist es augenfällig, daß diejenige von ihnen, welche den beweglichen Bakterienformen gewidmet ist, von Pluszeigen geradezu wimmelt, während die andere sich durch einen solchen ausschließlichen Charakter nicht auszeichnet, hier herrscht kein einziges Zeichen in derart auffälliger Weise vor. In der Tat, während für die beweglichen Mikroorganismen gemäß den in der Tabelle enthaltenen Ergebnissen als der in hohem Grade dominierende Effekt der dort bezeichneten Temperaturen eine Verlangsamung der Fortbewegung (in 92,2 Proz. sämtlicher Versuche) sich ausweist, reagierten die unbeweglichen Formen auf dieselben Temperaturverhältnisse am häufigsten ganz und gar nicht: nach den Daten der Tabelle No. 4 wurden sie fast in der Hälfte sämtlicher Versuche (in 54,5 Proz.) an den früheren Stellen aufgefunden, und in der anderen Hälfte der Versuche konnte beinahe gleich häufig sowohl Verlangsamungals auch Beschleunigung der Fortbewegung registriert werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle No. 4.

[(+) = Verlangsamung, (—) = unverändert, (c) = Beschleunigung.]

		Temperaturen in C										
		7,5—8,75 °	bis zu 12,5 °	bis zu 14 °	bis zu 15 °	bis zu 16,25 °	bis zu 17,5 °	bis zu 19 °	bis zu 20 °	bis zu 21,25 °	bis zu 22,25 °	bis zu 24 °
Unbewegliche Mikroorganismen	Bact. dysenteriae	.	.	.	.	.	.	(—)	(c)	.	(+)	.
	Bac. Shiga-Kruse, Original	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	(—)
		.	.	.	.	.	.	.	(c)	(—)	.	(—)
		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Bac. Shiga-Kruse, modifiziert	.	.	.	.	(c)	(c)	.	.	.	.	.
		.	.	.	.	.	(—)	.	.	.	.	.
		.	.	.	.	.	(—)	.	.	.	.	.
		.	.	.	.	.	(—)	.	.	.	.	.
	Bac. Flexneri, No. 1, Original	.	.	.	.	.	.	.	(—)	.	.	.
		.	.	.	.	.	.	.	(—)	.	.	.
		.	.	.	.	.	.	.	(—)	.	.	.
		.	.	.	.	.	.	.	(—)	.	.	.
	Bac. Flexneri, No. 1, modifiziert	.	.	(c)	.	(—)	(—)	.	(—)	.	.	.
		.	.	(—)	.	(—)	(—)	.	.	.	.	.
	Bac. Flexneri, No. 2	.	.	.	.	.	(+)	(c)	.	.	.	.
	Bac. Flexneri, No. 3	.	.	.	.	.	.	.	.	(c)	.	.
		.	.	.	.	.	.	.	.	(+)	.	.
	Bac. Flexneri, No. 4	.	.	.	.	.	.	(c)	(c)	.	.	(—)
	Bac. coli commune mobile	.	.	.	.	.	.	.	(+)	.	.	.
		.	.	.	.	.	.	.	(—)	.	.	.
		.	.	.	.	.	.	.	(—)	.	.	.
	Staphylococcus aureus	(+)	(+)	(+)	(—)	.	.	.	.	.	.	.
	Anthrax	(—)	(+)	(+)	(c)	.	(—)	.	.	.	.	.
		.	.	.	.	.	(—)	.	.	.	.	.

Diese Tabellen berechtigen uns zu zwei wesentlichen Schlüssen:

1) Bei Temperaturen von 7,5—24 ° C bewegen sich die beweglichen Mikroorganismen im allgemeinen langsamer fort als bei Brutschranktemperatur von 37,0—37,5 °,

2) und das, wie auch zu erwarten stand, verschiedene Verhalten der beweglichen und unbeweglichen Mikroorganismen denselben Temperaturveränderungen gegenüber wird mit Hilfe der von uns empfohlenen Methode vollkommen deutlich wahrgenommen, eine Tatsache, die dem Verfahren selbst zugute geschrieben werden muß.

Durch eine noch größere Versuchsreihe in der oben dargelegten Anordnung ist mir der vollkommen sichere Nachweis gelungen, daß Gifte wie Sublimat, Karbolsäure in gewissen Verdünnungen die aktive Beweglichkeit der Bakterien stets hemmen. Ich erlaube mir hier, mich auf die Ausführung dieser Schlußfolgerung zu beschränken; das gesamte Tatsachenmaterial, das diesem Schlusse zugrunde liegt, ist in der von mir im vorigen Jahre veröffentlichten Arbeit zu finden [1]).

Aus alledem ist zu ersehen, daß die Endresultate der hier empfohlenen Methode nicht nur von denen des mikroskopischen Verfahrens nicht abweichen, sondern im Gegenteil mit ihnen übereinstimmen. Sie weist aber noch im Vergleich mit letzterem eine Reihe von Vorzügen auf.

Die Sache ist nämlich die, daß die lokomotorische Funktion der Bakterien von verschiedenen Seiten studiert werden kann; einem solchen

1) **Liachowetzky, M.**, Die Einwirkung des Sublimats und der Karbolsäure auf den Typhusbacillus, den Choleravibrio und einige andere bewegliche Bakterien. (Centralblatt f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 50. 1909. Heft 4.)

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Studium unterliegen: 1) Der Charakter der Bewegungen, 2) die Dauer der Bewegungen unter dem Einflusse verschiedenartiger Umstände und Ursachen, 3) die Schnelligkeit der Bewegungen und 4) die Erscheinungen der verschiedenen Arten Empfindlichkeit (Chemotaxis, Thermotaxis, Phototaxis u. a.).

Vermittelst des mikroskopischen Verfahrens vermag man nur den Charakter der Fortbewegung mit Erfolg zu studieren; die Ergebnisse bezüglich der Schnelligkeit der Fortbewegung jedoch, die auf diesem Wege gewonnen werden, können auf eine große reale Bedeutung keinen Anspruch machen. In der Tat wird ja hier die Schnelligkeit eines einzelnen Bakterienindividuums bestimmt; und jedem, der die Beweglichkeit der Bakterien im hängenden Tropfen beobachtet hat, ist es wohl bekannt, wie groß nicht selten der Unterschied zwischen den Schnelligkeiten ist,

Tabelle No. 5.

	Bac. pyocyaneus		Bac. typhi abdomin.		Vibrio cholerae asiat.		
	Dauer der Beobachtung in Sekunden	Zurückgelegte Wegstrecken	Dauer der Beobachtung in Sekunden	Zurückgelegte Wegstrecken	Dauer der Beobachtung in Sekunden	Zurückgelegte Wegstrecken	
Fried	.	.	1/2	1, 3[1])	1/2	1, 2[1])	A
	.	.	4	4, 10	1	1, 2, 3, 4, 5	
	.	.	5	4, 10	1 1/2	5, 10	
	.	.	.	.	2 1/2	5, 10	
	.	.	1/2	3	1	4, 5	B
	.	.	1 1/2	3	1 1/2	4, 5	
	.	.	2	4, 5	2	4, 5	
	.	.	2 1/2	4, 5	3	4, 5	
	.	.	3	3, 5	1/2	2	
	.	.	3 1/2	10, 4	1	2	
	.	.	4	10	1 1/2	10, 5	
	.	.	4 1/2	10	2	10, 5	
	.	.	5	10, 5, 4	2 1/2	10, 5	
	.	.	6	10	7 1/2	.	
	.	.	7	10	.	.	
	.	.	8	10	.	.	
	.	.	2 1/2	5	1 1/2	10	C
	.	.	3	3	3	4	
	.	.	2	6	2 1/2	10	
	.	.	4	4	4	6	
	.	.	5	4	.	.	
Stiegel	.	.	.	.	.	.	
	3,6	6 µ, 4 µ	.	.	.	.	B
	4,0	6 µ	.	.	.	.	
	4,4	4 „	.	.	.	.	
	4,8	13 „	.	.	.	.	
	6,8	13 „	.	.	.	.	
	.	.	7,2	8 µ, 4 µ	4	66 µ, 4 µ	A
	.	.	8,0	20 µ, 6 µ	3,2	6 µ	
	.	.	.	.	3,6	38 „	
	3,6	6 µ	5,2	11 µ	4,8	11 „	C
	4,4	4 „	7,2	4 µ, 8 µ	5,2	7 „	
	4,8	13 „	5,2	11 µ	5,6	6 µ, 8 µ	
	6,4	8 „	8,0	6 „	3,6	38 µ	
	6,8	13 „	8,0	20 „	4,0	66 „	
	7,2	7 „	20,0	14 „	6,4	28 „	
	.	.	20,0	17 „	8,0	50 „	

1) Anzahl der zurückgelegten Teilstriche des Okulars.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

mit denen die einzelnen Individuen der gleichen Bakterienart in einem solchen Tropfen sich fortbewegen. Wenn wir deshalb zufälligerweise eine Bakterie ins Auge fassen, die eine schwächere Fortbewegungsenergie besitzt, so erhalten wir für die Schnelligkeit den einen Wert; richten wir jedoch unsere Aufmerksamkeit auf ein Bakterienindividuum mit größerer Fortbewegungsenergie, so resultiert für die Schnelligkeitsgröße ein ganz anderer Wert, der seinem absoluten Betrage nach von dem ersteren sich hochgradig unterscheidet. Daß diese Erwägungen eine vollkommen konkrete Unterlage besitzen, kann ich durch Anführung der Tabelle No. 5 bekräftigen, die auf Grund der den Originalarbeiten der beiden obengenannten Autoren entlehnten Zahlenangaben zusammengestellt ist.

Die in den unter A zusammengefaßten horizontalen Zeilen befindlichen Ziffern zeigen deutlich, in wie weiten Grenzen unter Benutzung des mikroskopischen Verfahrens die Werte für die von den Bakterienindividuen derselben Bakterienart bei der gleichen Beobachtungsdauer zurückgelegten Wegstrecken schwanken. Schon diese Tatsache an und für sich weist auf das Vorhandensein irgendwelcher zufälliger Umstände hin, die die Registrierung der Fortbewegungsschnelligkeit mittels des mikroskopischen Verfahrens beeinflussen.

Vergleicht man ferner die Ziffern der unter B zusammengefaßten horizontalen Zeilen miteinander, so tritt uns sehr klar eine mehr als sonderbare Tatsache entgegen: Es zeigt sich nämlich, daß in der Darstellung des mikroskopischen Verfahrens die Länge der von den Bakterien zurückgelegten Wegstrecke mit der Verlängerung der Beobachtungsdauer sich nicht verändert. So legte der Choleravibrio in 3 Sekunden einen gleich langen Weg zurück wie in 1 Sekunde; der Typhusbacillus legte in 8 Sekunden die gleiche Strecke zurück, wie in $3^1/_2$ Sekunden.

Endlich wird durch die Zusammenstellung der in den horizontalen Reihen C befindlichen Ziffern unzweifelhaft die nicht minder sonderbare Tatsache festgestellt, daß nämlich bei Anwendung der mikroskopischen Methode häufig solche Fälle zur Registrierung kommen, wo die Bakterien in einer kürzeren Beobachtungszeit einen längeren Weg zurücklegen sollen, als bei längerer Beobachtungsdauer.

Diese beiden letzteern Tatsachen stehen in vollstem Widerspruch zu unseren Vorstellungen von dem Vorhandensein einer aktiven Beweglichkeit überhaupt.

Lassen wir aber auch die von mir soeben hervorgehobenen Schattenseiten des mikroskopischen Verfahrens beiseite, so muß ich doch im allgemeinen bemerken, daß der Geschwindigkeitswert, der aus Beobachtungen sogar an 20—30 einzelnen Bakterien gewonnen ist, wohl kaum auf die aus vielen Millionen Individuen bestehenden Bakteriengemeinschaften übertragen werden kann, und gerade mit diesen haben wir es ja fast stets in der realen Wirklichkeit zu tun.

Ferner kann das mikroskopische Beobachtungsverfahren infolge der Beteiligung unseres Auges daran, schon sozusagen seiner Konstruktion nach, nur im Verlaufe einer sehr kurzen Zeit hindurch angewandt werden; die Dauer der ununterbrochenen Beobachtung kann, wie die Versuche von Fried und Stiegel lehren, höchstens bis auf etwas über 20 Sekunden ausgedehnt werden. Demzufolge ist es gänzlich unmöglich, mit Hilfe dieser Methode länger andauernde Beobachtungen über die lokomotorische Funktion auszuführen.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Falls es sich endlich darum handelt, das Vorhandensein einer lokomotorischen Funktion überhaupt festzustellen, so läßt uns das mikroskopische Verfahren bisweilen im Stich; besitzt die betreffende Bakterienart eine große Geschwindigkeit, so ist es eine sehr leichte Sache, auf diesem Wege das Vorhandensein aktiver Bewegungen festzustellen; besitzt jedoch die betreffende Bakterienart eine nur geringe Geschwindigkeit, so ist es außerordentlich schwer, mitunter ja sogar völlig unmöglich, sich von dem Vorhandensein einer lokomotorischen Funktion zu überzeugen.

Das sind in allgemeinen Zügen alle die Schattenseiten, die dem mikroskopischen Verfahren zum Studium der lokomotorischen Funktion der Bakterien anhaften. Welche Vorzüge nun bietet die von mir empfohlene Beobachtungsmethode?

Vor allem bietet sie die Möglichkeit, ohne im mindesten zur unmittelbaren Beobachtung mittels des Auges seine Zuflucht nehmen zu

Tabelle No. 6.

	Stunden					
	1	2	3	4	6	10
Cholera asiatica	7[1])	.	10[1])	.	.	.
	6	.	11	.	.	.
	6	.	12	.	.	.
	nicht < 8	.	10	.	.	.
	nicht < 8	.	nicht < 13	.	.	.
	7	.	nicht < 12	.	.	.
	nicht < 8	.	10	.	.	.
	6	.	.	.	.	.
	7	.	.	.	.	.
	7	.	.	.	.	.
	6	.	.	.	.	.
Typhus abdominalis	4	.	.	nicht < 12	.	37
	5	.	.	14	.	32
	6	.	.	13	.	34
	5	.	.	11	.	35
	6	.	.	11	.	39
	4	.	.	9	.	34
	5	.	.	nicht < 14	.	38
	.	.	.	12	.	34
	.	.	.	14	.	34
	.	.	.	.	.	32
Bac. pyocyaneus	.	.	.	.	23[1])	.
	.	.	.	.	23	.
	.	.	.	.	17	.
Bact. coli commun. mobil.	.	.	.	.	19	.
	.	.	.	.	22	.
	.	.	.	.	21	.
	.	.	.	.	23	.
	.	.	.	.	25	.
Paratyphus B	.	11[1])	.	.	.	.
	.	nicht < 12	.	.	.	.
	.	13	.	.	.	.
Paratyphus A	.	6	.	.	.	.
	.	6	.	.	.	.
	.	7	.	.	.	.
	.	7	.	.	.	.

1) Die konkreten Größen des Radius (in Millimeter) der von den Bakterien unter den gegebenen Versuchsbedingungen eingenommenen Kreisflächen.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

müssen, ununterbrochen die Aeußerungen der lokomotorischen Funktion im Verlaufe vieler Stunden verfolgen zu können; die Dauer meiner Beobachtungen beim Studium des Choleravibrio und des Typhusbacillus dehnte sich bis zu 15—16—25, ja sogar bis zu 27 Stunden aus und gelangte noch nicht zu einem Abschluß, d. h. die lokomotorische Funktion äußerte sich noch fortwährend die ganze Zeit über mit einiger Energie. Ohne das gesamte kolossale Zahlenmaterial, über das ich verfüge, anzuführen, beschränke ich mich ferner auf die Reproduktion der kleinen Tabelle No. 6, aus welcher zu ersehen ist, daß die mit Hilfe meiner Methode gewonnenen Zahlen ziemlich gleichartig sind und hinsichtlich ihrer absoluten Größe nur in engen Grenzen variieren; dieser Umstand zeugt bereits an und für sich davon, daß diese Zahlen von Zufälligkeiten weniger abhängen und folglich der realen Wirklichkeit weit näher kommen müssen.

Außerdem erhellt aus der Tabelle No. 6, ebenso wie aus den Tabellen No. 1 und 2 mit voller Evidenz, daß mit Zunahme der Verweilsdauer notorisch beweglicher Bakterien auf meinen Filtern (d. h. mit Zunahme der Beobachtungsdauer) stets auch die von ihnen eingenommene Fläche (d. h. die Länge des von ihnen zurückgelegten Weges) wächst, wie das auch auf Grund unserer Vorstellungen von dem Vorliegen aktiver Bewegungen zu erwarten war. Auf diese Tatsache erlaube ich mir die Aufmerksamkeit besonders zu lenken, da sie mit fast mathematischer Promptheit sich in meinen sämtlichen Versuchen an notorisch beweglichen Mikroorganismen wiederholte; und da derartige Tatsachen zu Hunderten mir zur Verfügung stehen, so ist die bezeichnete Eigentümlichkeit in der hier in Rede stehenden Versuchsanordnung als für Mikroorganismen mit aktiver Beweglichkeit sehr charakteristisch anzuerkennen, besonders wenn man den Teil der Tabelle No. 1 analysiert, der den unbeweglichen Bakterien gewidmet ist: Dort ist nichts dergleichen zu sehen.

Zieht man endlich in Betracht, daß mittels der von mir empfohlenen Methode die lokomotorische Funktion nicht eines einzelnen Individuums, sondern einer ganzen Menge derselben registriert wird, daß überdies, wie es durch meine noch fortdauernden Untersuchungen ohne Zweifel klargelegt wird, unter dieser Menge Individuen mit ungleichem Vorrat an Bewegungsenergie vorhanden sind, so gewinnen die durch diese Methode eruierten Zahlen eine bei weitem größere Bedeutung, sie müssen bedeutend exakter die relative Geschwindigkeit bestimmen, die der betreffenden Bakteriengemeinschaft eigentümlich ist.

Das Gebiet der möglichen Anwendung der hier empfohlenen Methode ist ein ziemlich großes. So falls es erwünscht ist, den Einfluß irgend eines chemischen Agens auf die Beweglichkeit der Bakterien zu untersuchen, genügt es bloß, eine Lösung dieses Mittels zu dem geschmolzenen Agar, der zur Herstellung der horizontalen Unterlage unter dem Filter benutzt wird, hinzuzufügen, und die Aufgabe einer solchen Untersuchung ist von rein methodologischer Seite leicht bewerkstelligt. Ist es dagegen erforderlich, die Beeinflussung der Bakterienbeweglichkeit nicht durch ein chemisches, sondern durch ein physikalisches Agens zu studieren, so ist nichts einfacher, als die Wirkung dieses letzteren auf die Bakterien zu richten, welche in die auf die oben beschriebene Weise vorbehandelte Petri-Schale gebracht sind.

Weiter ist es mir durch eine ganze Reihe von Experimenten festzustellen gelungen, daß die in Rede stehende Methode nicht nur brauch-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bar ist, sondern auch mit völliger Sicherheit gehandhabt werden kann, sobald es erforderlich ist, in dem betreffenden Falle das Vorhandensein einer lokomotorischen Funktion überhaupt zu bestimmen. Zu diesem Behufe ist es häufig genügend, 1—2 Versuche in der oben beschriebenen Anordnung auszuführen, und die Frage wird bereits auf Grund des absoluten Wertes der registrierten Ortsveränderungen der betreffenden Bakterie allein leicht entschieden. In der Tat erhellt aus der Tabelle No. 1 mit aller nur wünschenswerten Deutlichkeit, daß die Ortsveränderungen der Mikroorganismen an der Oberfläche des Filters für die beweglichen Formen im Vergleich mit den unbeweglichen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch ganz beträchtlich größere Zahlen registriert sind. Sollte es jedoch auf diesem einfachen Wege nicht gelingen, sich eine vollkommen bestimmte Meinung zu bilden, so kann die Frage endgültig und sicher gelöst werden durch eine kleine Versuchsreihe in der angegebenen Anordnung, jedoch unter der unerläßlichen Bedingung, daß die Dauer der Versuche nicht die gleiche ist; stellt es sich dabei heraus, daß der von der betreffenden Bakterie zurückgelegte Weg mit der Zunahme ihrer Verweilsdauer auf dem Filter stets wächst, so besitzt diese Bakterie zweifellos eine aktive Beweglichkeit. Mit Hilfe dieser Methode ist es mir bereits mehrfach geglückt, das Vorhandensein aktiver Beweglichkeit dort nachzuweisen, wo sie bei der mikroskopischen Untersuchung nicht vorhanden zu sein schien, und umgekehrt.

Schließlich ist noch hinzuzufügen, daß das negative Ergebnis der morphologischen Untersuchung auf die Anwesenheit von Geißeln durchaus nicht immer von dem wirklichen Fehlen dieser Fortbewegungsorgane zeugt; folglich ist in einer solchen Untersuchung, wenigstens in ihrer gegenwärtigen Form, ein wirksames Mittel zur Aufdeckung der Bewegungsfunktion nicht zu erblicken. Eben deswegen bildet jede sich darbietende Möglichkeit, bei den Bakterien das Vorhandensein einer lokomotorischen Funktion zu konstatieren, ohne die Geißeln nachweisen zu müssen, eine Bereicherung der Mikrobiologie um eine nützliche Untersuchungsmethode.

Die hier empfohlene Methode kann ziemlich leicht auch zum Studium der verschiedenen Arten Empfindlichkeit der Bakterien benutzt werden.

Ebenso vermag diese Methode bei der Reinzüchtung der Bakterien große Dienste zu leisten; im Verlaufe meiner Arbeiten ist es mir bereits mehrmals gelungen, mit ihrer Hilfe in demselben Versuch nicht nur die unbeweglichen Formen von den beweglichen vollständig zu isolieren, sondern auch weiter die letzteren in einzelne Arten zu zerlegen.

Aus dem obigen erhellt somit, daß man vermittelst der von mir empfohlenen Methode die motorische Funktion der Bakterien, wenn nicht allseitig, so doch von vielen Seiten studieren kann. Und daraus glaube ich mich zu schließen berechtigt, daß die beschriebene Methode die Möglichkeit gewährt, verschiedene Probleme aus dem Gebiete der lokomotorischen Funktion der Bakterien zu lösen.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Inhalt.

Camisa, Giuseppe, Bakteriologische Untersuchung des Blutes der Chorea minor-Kranken, p. 99.

França, Carlos, Encore sur le danger de l'emploi des moëlles plus virulentes dans le traitement de la rage. Réponse à M. le Dr. A. Marie de l'Institut Pasteur de Paris, p. 154.

Leon, N., Notes et observations sur les moustiques de Roumanie, p. 148.

Leone Lo Monaco, E., Ueber die Virulenz des Pneumococcus und Streptococcus. Experimentelle Untersuchungen, p. 108.

Liachowetzky, M., Eine neue Methode zum Studium der lokomotorischen Funktion der Bakterien, p. 180.

Pinzani, Gino, Beitrag zum Studium der Innengranulationen des Milzbrandbacillus, p. 97.

— —, Ein neuer Apparat zur Formaldehydbereitung, p. 175.

Pirone, Raphaël, Sur la virulence de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage, p. 172.

Uhland, Gustav, Innere Desinfektion und Schutzwirkung durch Formaldehydum solutum gegenüber dem Milzbranderreger, p. 155.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 3.

Ausgegeben am 7. Januar 1911.

Nachdruck verboten.

Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra.

[Aus dem pathologisch-bakteriologischen Institut der Landeskrankenanstalt in Czernowitz.]

Von Univ.-Doz. Dr. **H. Raubitschek.**

Mit Unterstützung der k. k. Landesregierung gearbeitet.

Einleitung.

Es dürfte schwer sein, irgendein zweites klinisch wohlstudiertes, symptomatologisch gut abgegrenztes und deshalb genau bekanntes Krankheitsbild anzuführen, über dessen Aetiologie so zahlreiche entgegengesetzte, manchmal auch durch gute, jedoch schlecht gedeutete Beobachtungen gestützte Ansichten geäußert wurden, welches aber auch eine solche Unsumme von Publikationen, Untersuchungen und Befunde der fragwürdigsten und unzuverlässigsten Art hervorgerufen hat, wie die Pellagra.

Hat man sich die undankbare Aufgabe gestellt, diese Hochflut von Arbeiten über dieses Gebiet kritisch zu sichten, so kann man nur staunen, wie dieses Kapitel kausaler Forschung der Tummelplatz von wissenschaftlich unerzogenen Geistern wurde, die mit einer durch keinerlei Sach- und Fachkenntnis getrübten Kritiklosigkeit platte Alltäglichkeit oder phantastische Ungeheuerlichkeiten in einen ätiologischen Zusammenhang mit der Pellagra zu bringen suchen.

Denn nur selten sind die spärlichen Befunde der pathologischen Anatomie zu einer ätiologischen Deutung verwendet worden, und die moderne mikrobiologische, besonders die serologische Technik wurde in ausgedehnterem Maße eigentlich noch nie in den Dienst dieser Frage gestellt. Dagegen bilden spärliche, größtenteils mißverstandene Tierversuche (Fütterungsversuche mit gutem und schlechtem Mais), mangelhafte Stoffwechseluntersuchungen an pellagrösen Individuen und statistische Erhebungen, vor allem aber zügellose Spekulation und Vermutungen die Basis, auf der die Frage der Pellagraätiologie einer Lösung zugeführt werden soll.

So ist denn die Literatur über diesen Gegenstand, seitdem das Interesse der Aerzte sich dieser Krankheit zuwandte, bis auf den heutigen Tag nahezu unübersehbar und uferlos geworden, und man darf nicht erwarten, in den nachstehenden Ausführungen eine kritische Besprechung oder gar eine nur annähernd vollständige Aufzählung der betreffenden Literatur zu finden[1]). Es genügt, hier die einzelnen Richtungen anzuführen, in denen sich die kausale Forschung bisher bewegt hat.

Seitdem Marzari im Jahre 1810 in einer größeren Arbeit nachzuweisen versucht hat, daß die Maisnahrung die Ursache der Pellagra

1) Ausführliche Literatur siehe: Lombroso, C., Die Lehre von der Pellagra. Berlin 1898. — Babes und Sion, Die Pellagra. (Spez. Path. u. Therap. von Nothnagel. Bd. 24.) — Camurri, Einige Betrachtungen über die Pathogenese und die Bekämpfung der Pellagra. (Centralbl f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 53. p. 463 und in der period. Zeitschr.: Riv. pellagrol. ital.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sei und fast gleichzeitig Strambio behauptet hatte, daß der Mais als ungenügendes Nahrungsmittel die Pellagra verursache, hat die Ernährung mit Mais von guter oder schlechter Qualität in fast allen weiteren Arbeiten eine führende Rolle in der Pellagraätiologie gespielt, was um so erklärlicher erscheint, als Pellagra vorzüglich überall dort vorkommt, wo in Europa Mais in größeren Mengen gebaut wird, und als Volksnahrungsmittel dient.

Allerdings wurde dem Genuß von Mais recht bald nur mehr die Rolle des auslösenden Momentes zugewiesen, und die eigentliche Aetiologie der Pellagra mit Recht auf anderen Gebieten gesucht. Die landläufigen, im Wesen recht unbefriedigenden Theorieen lassen sich zwanglos in drei größere Gruppen teilen: Die bakterielle, die toxische und die autotoxische Hypothese der Pellagragenese.

Schon seit langer Zeit wurden Pilze als solche beschuldigt, pellagrogen zu wirken, und nach dieser Theorie wäre demnach die Pellagra eine echte Infektionskrankheit, hervorgerufen durch Mikroorganismen, die auf schlechtem Maiskorn oder Mehl gedeihen, durch den Genuß desselben in den menschlichen Organismus gelangen und hier, sei es durch eine Infektion im engeren Sinne, sei es durch die Produktion giftiger Stoffwechselprodukte, Pellagra hervorrufen. Die Anzahl der hierher gehörigen, als Pellagraerreger beschriebenen Keime ist unübersehbar, und kaum ein Mikroorganismus, der auf guter oder schlechter Maisfrucht vorgefunden wurde, ist der Verdächtigung entgangen, die Pellagra zu verursachen. Einen ebenso breiten Raum in der kausalen Pellagraforschung nehmen die Schimmelpilze ein, und eine große Zahl von Aspergillus- und Penicillium-Arten, die besonders auf alter, verdorbener Maisfrucht mit Leichtigkeit nachgewiesen werden können, ist als Pellagraerreger beschrieben worden. Hier sind vor allem die Arbeiten von Ceni[1]) und Otto[2]) schon aus dem Grund beachtenswert, weil sie nach verschiedenen Methoden aus Kulturen bestimmter Schimmelpilze Stoffe erhalten konnten, die für Versuchstiere toxisch waren. So interessant diese auch anderweitig bestätigten Befunde für die Biologie der Schimmelpilze sind, so besteht doch offensichtlich kein Zusammenhang mit der Pellagra, wie weiter unten dargelegt wird.

Eng verwandt mit dieser Hypothese erscheint die toxische Theorie der Pellagrapathogenese, wie sie vor allem von Lombroso (l. c.), Gosio[3]), Gavina[4]) und vielen anderen verfochten wird. Die toxische Theorie rechnet die Pellagra zu den chronischen Toxikosen. Hier wäre nur der verdorbene, verschimmelte, schlecht aufbewahrte Mais imstande pellagrogen zu wirken, indem eine Reihe von Bakterien und Schimmelpilzen aus der Maisfrucht giftige Substanzen erzeugen, die dann bei vorwiegendem, länger dauerndem Genuß der verdorbenen Frucht pellagröse Erscheinungen hervorrufen.

An dieser Stelle wäre auch kurz eine fast völlig verlassene alimentäre Aetiologie älterer Forscher zu erwähnen, die als Ursache der Pellagra die Unzulänglichkeit einer Maisnahrung überhaupt annehmen, indem diese Frucht durch ihren Mangel an N-haltigen Stoffen eine alimentäre Insuffizienz hervorrufen soll. Eingehende diesbezügliche Untersuchungen haben jedoch die Haltlosigkeit dieser Annahme schon längst gezeigt, da

1) Ceni, Zieglers Beitr. Bd. 39 (Literatur).
2) Otto, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. Heft 2—4.
3) Gosio, Rif. med. 1893. Riv. pellagrol. ital. 1903. No. 3.
4) Gavina, Riv. pellagrol. ital. T. VI. VIII.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Maisfrucht, relativ stickstoffreich, zu den leicht verdaulichen und nahrhaften Zerealien zu rechnen ist.

In einem gewissen Zusammenhang damit stehen neuere Fütterungsversuche mit gutem oder verdorbenem Mais, wie sie von Bezzola[1]) an Meerschweinchen durchgeführt und später von Lucksch[2]) und Ballner[3]) mit ähnlichen Erfolgen nachgeprüft wurden. Aus den Versuchen von Bezzola und Lucksch scheint hervorzugehen, daß die ausschließliche Ernährung mit Mais, gleichgültig ob gute oder schlechte Qualität, unzureichend ist, indem die verwendeten Versuchstiere (vor allem Meerschweinchen) unter beträchtlicher Gewichtsabnahme und Haarausfall an Inanition zugrunde gehen. Ballners Ergebnisse bedeuten insofern einen Fortschritt in dieser Frage, als der Haarausfall nach seinen Untersuchungen nicht auf einen empfindlichen Mangel an Nährstoffen zurückzuführen ist. Als Erklärung für das Auftreten des Haarausfalles führt Ballner in hypothetischer Weise toxische Ursachen an; es erscheint ihm wahrscheinlich, daß es sich dabei um eine Autointoxikation handelt, die durch bakterielle Stoffwechselprodukte hervorgerufen wird, welche infolge der Maisnahrung im Verdauungskanal erzeugt werden.

Dieser Erklärungsversuch bildet gleichsam einen Uebergang zur dritten Gruppe der Pellagratheorieen, der autotoxischen Hypothese, wie sie vor allem von v. Neusser[4]) und de Giaxa[5]) vertreten wird. Nach diesen Autoren wäre die Pellagra eine gastro-intestinale Intoxikation, indem auch der verdorbene Mais keine eigentlichen pellagrogenen Gifte enthält, wohl aber Vorstufen oder Muttersubstanzen derselben. Bei normaler Funktion der Verdauungsorgane würden diese allerdings verdaut und ausgeschieden, bei Magendarmstörungen jedoch zu Giften umgestaltet, die resorbiert, im Körper ihre deletären Wirkungen entfalten. Für diese Annahme stehen zurzeit noch experimentelle Belege aus, so daß die Theorie einer gastrointestinalen Autointoxikation nicht anders als eine geistreiche Spekulation gewertet werden darf.

Bei der zunehmenden Verbreitung der Pellagra in vielen Teilen Europas ist auch in den letzten Jahren das Interesse gewachsen, daß die verschiedenen Regierungen und Sanitätsbehörden dieser Erkrankung entgegenbringen, und das Bedürfnis nach Abwehrmaßregeln ist besonders brennend geworden. Daß die Basis jeder energischen und erfolgreichen Sanierung gegen irgendeine Krankheit die genaue Kenntnis der Aetiologie der Erkrankung zur Voraussetzung hat, ist eigentlich selbstverständlich, und so gipfelt, trotz der weitgehenden Differenz der landläufigen Ansichten über die Pellagragenese das Problem der Aetiologie eigentlich in der Frage, ob tatsächlich nur der schlechte verdorbene Mais pellagrogen wirkt, ob nicht vielmehr auch eine einseitige, fast ausschließliche Maisernährung unter noch unbekannten Umständen zur Pellagra führen kann. Denn heute kann kein ernst zu nehmender Beobachter mehr den engen Zusammenhang der Pellagra mit der Maisnahrung leugnen, wenn uns auch die eigentliche Ursache der Pellagra noch unbekannt geblieben ist.

1) Bezzola, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 56.
2) Lucksch, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 58.
3) Ballner, Das österr. Sanitätswesen. 1910. No. 17—20.
4) v. Neusser, Die Pellagra in Oesterreich und Rumänien. (Münchn. med. Wochenschr. 1887.)
5) de Giaxa, Ann. d'ig. sperim. Vol. 2. 1892. No. 5.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Und so schien es denn dringend geboten, bevor man der Pathogenese der Pellagra auf experimentellem Wege neuerdings näher tritt, die angeführten Theorieen an den Tatsachen zu prüfen, und vor allem an pellagrösen Individuen zu untersuchen, ob für irgendeine der angeführten Hypothesen beweisende Momente zu finden wären.

Eigene Untersuchungen.

Bakteriologischer Teil.

Es ist unmöglich, auch nur in Kürze auf die zahlreichen Mikroorganismen näher einzugehen, die von den verschiedensten Autoren aus guter und verdorbener Maisfrucht isoliert und als Pellagraerreger angesprochen wurden. Auch die zahllosen Schimmelpilzarten, die besonders von schlecht verwahrter Maisfrucht mit Leichtigkeit kultiviert werden können, entgingen nicht demselben Schicksal. Die einfache Ueberlegung, daß weder die Maisfrucht noch das daraus hergestellte Mehl direkt genossen wird, hätte genügen können, die bakteriologischen Untersuchungen nicht so sehr an den Rohmaterialien vorzunehmen, sondern vielmehr die daraus bereiteten Speisen einer bakteriologischen Prüfung zu unterziehen.

Trotzdem wurde in den ersten orientierenden Versuchen teils gute, teils verdorbene Maisfrucht eingehend bakteriologisch untersucht, die einzelnen so gewonnenen Reinkulturen von Bakterien und Schimmelpilzen genauer studiert, um sich im stetem Vergleich mit den Literaturangaben an der Hand der selbst gewonnenen Resultate genaue Kenntnis über die auf Maisfrucht jeder Qualität vorkommenden Mikroorganismen zu verschaffen. Besondere Beachtung wurde bei den zahllosen isolierten Reinkulturen der Toleranz gegenüber höheren Temperaturen geschenkt, in der Erwägung, daß bei sämtlichen Zubereitungen der Maisspeisen das Maismehl und die darin vorkommenden bakteriellen Verunreinigungen durch Minuten jedenfalls der Temperatur des siedenden Wassers ausgesetzt sind, bevor sie als Nahrungsmittel genossen werden.

Die so gewonnenen verschiedensten Arten von Bakterien und Pilzen sind zu zahlreich, um im einzelnen angeführt zu werden. Da dieselben durchwegs als belanglose Verunreinigungen gedeutet wurden, so beschränkte ich mich relativ bald auf eine genauere bakteriologische Untersuchung der Maisspeisen, da ich die Erfahrung gemacht habe, daß nur ein verschwindend kleiner Teil der gewonnenen Kulturen eine Temperatur von 100° C, ohne geschädigt zu werden, vertragen. Dadurch erschien es möglich, aus dem etwas verwirrenden Formenreichtum der Mikroorganismen der Maisrohmaterialien insofern eine gewisse Auswahl zu treffen, als nur die wirklich für eine eventuelle Infektion vom Magendarmkanal aus in Frage kommenden Arten, d. h. die in den Speisen vorkommenden, einer genaueren Prüfung unterzogen wurden.

Zu diesem Zwecke wurden die leicht zu beschaffenden käuflichen Polentakuchen, sowie Kuchen, die teils aus gutem, teils aus verdorbenem Maismehl zu diesem Zwecke eigens im Laboratorium hergestellt wurden, an der Oberfläche durch heiße Kartoffelmesser sterilisiert, unter sterilen Kautelen zerteilt, und aus den inneren Partieen entsprechende Mengen entnommen, die dann meistens unter aëroben Bedingungen auf den gebräuchlichen Nährböden kultiviert wurden. In einigen wenigen Fällen konnten so Penicillium- und Aspergillus-Arten gewonnen werden,

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

häufiger fand sich das zuerst von Majocchi[1]) als Pellagraerreger beschriebene Bacterium maidis, welches dann später von Paltauf und Heider[2]) als Kartoffelbacillus (B. mesentericus) erkannt und entsprechend gewürdigt wurde. In den allermeisten Fällen allerdings erwiesen sich die Maiskuchen, auch wenn sie aus stark dumpfigem, schon bei mangelnder Erfahrung als verdorben zu erkennendem Maismehl hergestellt wurden, als keimfrei.

Hatten somit die bakteriologischen Untersuchungen der Maisspeisen ein wenig ermunterndes Resultat gehabt, so wurden doch eingehende bakteriologische Untersuchungen an pellagrösen Individuen angestellt, um hier vielleicht Anhaltspunkte für eine bakteriologische Aetiologie der Pellagra zu finden.

Auf diesen Teil der Untersuchungen wurde eine besondere Sorgfalt verwendet, weil Ceni[3]) in mehreren Arbeiten konstatiert haben will, daß die mit Pellagra behafteten Kranken an einer in der Lunge, Pleura, im Herzbeutel und den Hirnhäuten lokalisierten aspergillären Infektion zugrunde gehen. Besonders zwei Arten, Asp. fluorescens und fumigatus, seien die Erreger der Infektion. Jedoch nur selten wirken beide Arten zusammen ein, meistens handle es sich um eine isolierte Septikämie einer der beiden Arten. Besonders die Sporen seien die Erreger der Pellagra: Vom Darme stammend, lokalisieren sie sich in den verschiedenen Organen und führen so zu einer Allgemeininfektion (vgl. hierzu die Kritik Bertarellis[4]).

Es waren vor allem kulturelle Untersuchungen des strömenden Blutes, das Pellagrösen in allen Stadien der Erkrankung durch Punktion der Armvene unter sterilen Kautelen entnommen wurde und das sich unter den verschiedensten Bedingungen ausnahmslos als keimfrei erwies. Auch eingehende bakteriologische Untersuchungen der diarrhoischen Entleerungen Pellagröser wurden angestellt, besonders in der Erwägung, hier vielleicht auf Mikroorganismen zu stoßen, die, wenn auch nicht die direkten Erreger der Pellagra, doch imstande sind, im Magendarmkanal toxische Stoffe aus der eingeführten Maisnahrung zu bilden (nach der Theorie von v. Neusser, l. c.).

Doch zeigte es sich bald, daß die Darmflora Pellagröser nicht wesentlich von der normaler Individuen abweicht. Anfangs erschien auch in den Fäkalien der relativ häufige Nachweis des B. mesentericus auffallend, bis durch Kontrolluntersuchungen klar wurde, daß dieser Mikroorganismus überhaupt besonders im Sommer auch in normalen Faeces sehr häufig angetroffen werden kann, was mit dem zu jener Jahreszeit reichlicheren Genuß von rohen Gemüsen (Salat, Obst) zusammenhängen dürfte.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß auch zahlreiche und genaue bakteriologische Untersuchungen der verschiedensten Leichenorgane wenige Stunden nach dem Tode durchgeführt wurden bei Patienten, die an den Folgen eines pellagrösen Marasmus verstorben waren. Da auch diese Untersuchungen im Wesen ein völlig negatives Resultat ergaben, so haben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine parasitäre Aetiologie der Pellagra nachweisen lassen.

---

1) Boll. della R. Accad. di Roma. Vol. 7. 1881. Fasc. 7.
2) Wien. med. Jahrb. 1889.
3) Ceni, Riv. sperim. di freniatria. Vol. 28. 29. — Zieglers Beiträge. Bd. 37. 39.
4) Bertarelli, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 34. p. 104.

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Serologisch-biologische Untersuchungen.

Bei der Annahme, daß die Pellagra durch einseitige Ernährung mit Mais, speziell schlechter Qualität hervorgerufen werde, schien der eventuelle Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Maiseiweiß im Patientenserum nicht aussichtslos.

Die hier verwendeten Maisextrakte wurden in der Weise dargestellt, daß die Maisfrucht, und zwar guter und schlechter Qualität, in einer Handmühle fein vermahlen und mit destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung durch 24 Stunden im Eiskasten unter Toluol extrahiert wurde. Hierauf wurde klar filtriert, in vielen Fällen die so gewonnene eiweißhaltige, leicht opalisierende Flüssigkeit mit Alkohol gefällt und der Niederschlag in möglichst konzentrierter Form in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Man erhält auf diese Weise ziemlich eiweißreiche Flüssigkeiten, die, von gutem Mais stammend, leicht gelblichweiß, vom schlechten Mais jedoch mehr graugelb gefärbt sind.

Die Versuche, bei denen mich cand. med. Philipowicz in dankenswerter Weise unterstützte, wurden nun derart angestellt, daß das Serum von Patienten in allen Stadien der Erkrankung mit den verschiedensten Extrakten aus gutem und schlechtem Maismehl in bestimmten Mengen zusammengebracht wurde, und auf das Auftreten einer Präzipitation geachtet wurde.

So wurden in zahlreichen Versuchen fallende Mengen des wässerigen Maisextraktes mit je 0,1 des Patientenserums gemischt, und nach 2-stündigem Verweilen in der Brutkammer konnte in allen Fällen ein deutlicher Niederschlag beobachtet werden. Da jedoch diese Reaktion ebenso konstant mit dem Serum gesunder Menschen und der verschiedensten Tiere auftrat, so entbehrt diese Reaktion jedes diagnostischen und biologischen Wertes, und es erübrigt sich, die diesbezüglichen Versuchsprotokolle ausführlich wiederzugeben [1]).

In ähnlicher Weise wurde auch die Komplementbindungsreaktion in Anwendung gebracht, und auch hier zeigte sich keineswegs ein charakteristisches Verhalten pellagröser Sera, da auch die Sera gesunder Individuen in entsprechenden Mengen mit Maisextrakt zusammengebracht, das Meerschweinchenkomplement binden und so die Hammelbluthämolyse hemmen.

Haben somit die angeführten Vitroversuche keinerlei Anhaltspunkte für ein eventuelles Vorkommen von Maisantikörpern im Patientenserum ergeben, so wurde überdies versucht, ob mit Hilfe der bekannten Ueberempfindlichkeitsreaktionen an pellagrösen Individuen selbst neue Stützpunkte gewonnen werden konnten.

Zu diesem Zwecke wurden in der bekannten Weise Kutan- und Ophthalmoreaktionen mit den verschiedensten Maisextrakten an Pellagrösen in allen Stadien der Erkrankung durchgeführt. Da diese Versuche durchwegs ein völlig negatives Resultat ergaben, so wurde in einigen wenigen Fällen versucht, durch subkutane Injektion von sterilem Maisextrakt Hautaffektionen zu erhalten, die vielleicht qualitativ oder quantitativ

1) Italienische Autoren beschrieben diese Reaktion, allerdings ohne entsprechende Kontrollversuche angestellt zu haben, als charakteristisch für Pellagra (Riv. pellagrol. ital. 1909). Wilenko hat in meinem Institut die Niederschlagsbildung beim Vermischen von pflanzlichen Eiweißlösungen mit dem Serum der verschiedensten Tiere konstant beobachten können (Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 5. 1910).

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ein Charakteristikum abgeben könnten. Doch zeigte es sich, daß sowohl gesunde als auch pellagröse Individuen eine subkutane Injektion von 5,0 ccm eines wässerigen Extraktes von gutem oder verdorbenem Mais ohne irgendwelche Lokal- oder Allgemeinerscheinungen anstandslos vertrugen.

In Ergänzung dieser Experimente mußte auch erprobt werden, wie pellagröse Individuen, die seit kurzem mit einer einwandsfreien gemischten Kost ernährt wurden, auf eine plötzliche ausgiebige Maisnahrung reagieren.

War doch zu erwarten, daß solche Patienten durch eine langdauernde einseitige Maisnahrung vom Darm aus sensibilisiert, auf eine neuerliche Darreichung von Maiseiweiß mit deutlichen Ueberempfindlichkeitserscheinungen (Schwindel, Fieber, Erbrechen, Diarrhoe) reagieren, falls die Pellagra kausal mit einer Maisernährung zusammenhängt.

Doch zeigte es sich, daß Pellagröse sowie Gesunde eine kurzdauernde ausschließliche Maisnahrung ohne Erscheinungen anstandslos vertrugen.

Schließlich wurde, um auch diese Versuchsreihen möglichst vollständig zu gestalten, der anaphylaktische Tierversuch in der Form der passiven Uebertragung herangezogen, um eventuell den Nachweis von spezifischen Antikörpern im Patientenserum zu führen.

Pellagröse Individuen in allen Stadien der Erkrankung wurden zur Ader gelassen und das so gewonnene Serum in verschiedenen Mengen (5—10 ccm) peritoneal Meerschweinchen einverleibt. 24 Stunden nach der peritonealen Injektion erhielten die Tiere wechselnde Mengen (bis zu 3,0 ccm) der verschiedensten Maisextrakte intravenös. Diese Tiere reagierten ebensowenig anaphylaktisch (Mastdarmtemperaturen wurden nicht gemessen, sondern es wurde nur auf den anaphylaktischen Shock geachtet) wie Kontrolltiere, die 24 Stunden vor der intravenösen Injektion das Serum gesunder Menschen peritoneal erhalten hatten.

Es ist somit in keiner der angeführten Versuchsanordnungen gelungen, den Nachweis zu führen, daß spezifische Antikörper gegen Maiseiweiß (gleichgültig, ob guter oder schlechter Qualität) im Serum von pellagrösen Patienten vorkommen. Wenn auch dieses negative Resultat zu keinen bindenden Schlüssen berechtigt, so erscheinen doch alle hierdurch tangierten Hypothesen über die Pellagragenese reine Spekulation, da keinerlei einwandsfreie Beweise zurzeit vorgebracht werden konnten, die für einen kausalen Zusammenhang zwischen Maisnahrung (Maiseiweiß) guter und schlechter Qualität und der Pellagra sprechen.

Toxinversuche.

Die hierher gehörigen Versuche sollen nur der Vollständigkeit halber kurz erwähnt, und nur die Bedingungen, unter denen sie angestellt wurden, etwas ausführlicher besprochen werden, schon deswegen, weil sie zu durchaus negativen Resultaten führten.

In diesen Experimentalreihen wurde versucht, der Frage näher zu treten, ob aus natürlich verdorbenem, verschimmeltem Mais, oder aus Maismehl, das durch Impfung im Laboratorium verändert wurde, sich Stoffe gewinnen lassen, die in rationellen Dosen deletäre Wirkungen auf die verwendeten Versuchstiere ausüben.

Zu diesem Zwecke wurde sowohl einwandfreies Maismehl sowie viele verdorbene Proben verschiedenster Provenienz, die aus pellagrösen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gemeinden besorgt wurden, unter entsprechenden Kautelen zerkleinert und mit sterilem Leitungswasser durch 24 Stunden extrahiert.

In anderen Versuchsreihen wurde ein Maismehlbrei sekundär mit den verschiedensten Reinkulturen geimpft, die aus verdorbenem Mais resp. aus den diarrhoischen Entleerungen pellagröser Kranker gewonnen wurden.

Auf diese Weise wurden Maisextrakte erhalten, die, verschieden gefärbt, sich teilweise durch widerliche fettsäureartige Gerüche auszeichneten und die sich im Eiskasten unter Toluol längere Zeit scheinbar unverändert hielten.

Mit diesen Extrakten wurden nun Kaninchen (subkutan, peritoneal und intravenös), Meerschweinchen (subkutan, peritoneal) und Mäuse (subkutan und intraperitoneal) injiziert, und zwar in einer Versuchsreihe einmal mit größeren Dosen (bis zu 8,0 ccm); in anderen Versuchsreihen bekamen die Tiere täglich durch 1—2 Wochen kleinere Dosen subkutan; in einer dritten Versuchsreihe bekamen die Tiere die verschiedenen Extrakte unter das Futter gemischt (am häufigsten wurden alte Semmel mit den Extrakten getränkt und längere Zeit verfüttert).

In keinem Fall konnten Veränderungen beobachtet werden, die bei einiger Skepsis in einen kausalen Zusammenhang mit der Pellagra gebracht werden konnten. Manchmal verweigerten die Tiere (vor allem Kaninchen) das Futter, und magerten deshalb ab; in anderen Fällen entstanden besonders an den Stellen der subkutanen Injektion geringgradige Hautnekrosen.

In keinem Fall jedoch fielen die geschilderten Versuche derart aus, daß mit Sicherheit geschlossen werden konnte, daß irgendeiner der verwendeten Mikroorganismen Maismehl in einer Weise zu verändern imstande ist, daß daraus ein toxisches Produkt entsteht, das bei längerer Einwirkung zu pellagraähnlichen Erscheinungen bei Tieren führen könnte.

Trotz der durchwegs negativen Resultate erscheinen mir alle angeführten Versuchsresultate deswegen bemerkenswert, weil aus ihnen hervorgehen dürfte, daß keine der angeführten Theorieen durch experimentell gefundene Resultate zu stützen ist, daß keine der angeführten Theorieen den tatsächlichen Verhältnissen Rechnung zu tragen imstande ist.

* * *

Die auffälligsten und charakteristischen Symptome besonders frischer Fälle von Pellagra sind die Hautveränderungen, die fast ausschließlich an jenen Partieen des Körpers auftreten, die unbedeckt dem Licht ausgesetzt sind, also bei der barfüßig lebenden Bauernbevölkerung der Fußrücken, die Streckseiten der Hände, das Gesicht und die vorderen Partieen des Halses. Schon aus diesen Beobachtungen könnte geschlossen werden, daß entweder unter dem Einfluß der Pellagra die gesamte Körperdecke des Patienten derart pathologisch verändert ist, daß schon geringgradige Noxen, wie die Einwirkung des Sonnenlichtes, Erytheme erzeugen, oder aber, daß eventuell unter dem Einfluß der Maisernährung an den dem Sonnenlicht vorwiegend ausgesetzten Körperpartieen eine Noxe entsteht, die neben den lokalen Hauterscheinungen in chronischer Form auch auf den Gesamtorganismus deletär wirkt. Vergegenwärtigt man sich überdies, daß diese lokalen Pellagrasymptome, sowie eine Exacerbation der chronischen Form auch in psychischer Hinsicht vor allem in den Sommer-

Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

monaten auftritt, wenn die Bevölkerung bei ihrer Feldarbeit durch viele Stunden dem Sonnenlicht ausgesetzt ist, so scheint der problematische Zusammenhang zwischen Sonnenlicht, Maisnahrung und Pellagra keine aussichtslose Basis abzugeben, auf der auf experimentellem Wege der Aetiologie der Pellagra nähergetreten werden könnte.

Wenn auch diese Trias anfänglich neu und auffällig dem ferner stehenden Beobachter anmuten mag, so ist ein solcher Zusammenhang schon früher von Aschoff[1]) geäußert worden. Aschoff stellt sich vor, daß durch eine Ernährung mit verdorbenem Mais ein Giftstoff im Körper aufgenommen wird, welcher die Haut gegen das Sonnenlicht in einer ähnlichen Weise empfindlich macht, wie das Eosin manche orthochromatische photographische Platte.

Von den zahlreichen hierher gehörigen Analogieen mit bekannten pathologischen Prozessen sei noch kurz der Fagopyrismus angeführt, jenes Auftreten von krankhaften Veränderungen an weißen und weiß gefleckten Tieren, die mit Buchweizen gefüttert werden und zugleich dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. An dunkel gefärbten Tieren treten diese Erscheinungen nicht auf. Tiere, die der Sonne ausgesetzt werden und gemischte Nahrung erhalten, oder Tiere, die Buchweizen fressen, aber dabei im Dunkeln gehalten werden, erkranken nicht, während weiße oder licht gefärbte Tiere, die mit Buchweizen gefüttert werden und dem Licht ausgesetzt sind, unter Haarausfall, Abmagerung und Lähmungen erkranken und in kurzer Zeit zugrunde gehen.

Der im Buchweizen aktive Körper ist in organischen Solventien löslich, scheint demnach ein Fett oder ein Lipoid im weiteren Sinne zu sein, und dürfte den pflanzlichen Lipochromen nahestehen.

Alle diese Beobachtungen stehen im nahen Zusammenhang mit der sogenannten Photodynamie[2]): Daß nämlich unter dem Einfluß gewisser fluoreszierender Farbstoffe bei Tieren unter der Einwirkung des Lichtes an den dem Licht ausgesetzten Stellen der Körperoberfläche Erytheme und andere krankhafte Veränderungen, ja sogar der Tod der Versuchstiere eintreten kann. Es schien daher die Auffassung nicht von der Hand zu weisen, daß es sich auch bei der Pellagra um ähnliche Verhältnisse handeln könnte, da ja auch der Mais einen stark gelb gefärbten, intensiv fluoreszierenden Farbstoff enthält. Wäre somit nach dieser Annahme der Genuß von Mais überhaupt, auch bester Qualität, infolge dieses Farbstoffes unter der Wirkung intensiver Belichtung schädlich, so muß man sich überdies vergegenwärtigen, daß — wie Lombroso zeigen konnte — gerade im verdorbenen Mais ein ganz charakteristischer rubinroter Farbstoff auftritt, der in guter Maisfrucht fehlt. So wäre denn auch für die landläufige Auffassung über Pellagragenese in ihrem Zusammenhang mit verdorbenem Mais eine photodynamische Grundlage der Aetiologie möglich, und es war jedenfalls gerechtfertigt, unter dieser neuen geschilderten Annahme der Pathogenese der Pellagra auf experimentellem Wege neuerdings näherzutreten.

Wie naheliegend und berechtigt diese Anschauungen einer photodynamischen Aetiologie der Pellagra waren, ist auch aus dem Umstand

1) Ueber die Wirkungen des Sonnenlichtes auf den Menschen. Vortrag gehalten in der Naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg i. Br. am 5. März 1908. Freiburg und Leipzig (Speyer & Kaerner) 1908, und Die Lichtstrahlen als Krankheitsursache. (Handb. d. allg. Pathol., herausg. von L. Krehl und F. Marchand. Bd. 1. p. 159.) Leipzig (S. Hirzel).

2) Vgl. Hausmann, Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 44; Biochem. Zeitschr. Bd. 14. p. 275; Bd. 15. p. 12.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zu ersehen, daß zu einer Zeit, als die nachstehenden Versuche schon greifbare Resultate gezeitigt hatten, eine kleine Mitteilung von Hausmann[1]) erschien, in der auch er die Vermutung ausspricht, daß bei einer Reihe von Hauterkrankungen, unter denen er auch die Pellagra anführt, durch Sensibilatoren in der Haut der Patienten unter dem Einfluß der direkten Belichtung toxische Stoffe entstehen könnten.

Fütterungsversuche mit Mais unter dem Einfluß des Sonnenlichtes.

Die im nachfolgenden geschilderten Versuche wurden ursprünglich an weißen und schwarzen Kaninchen, dann an weißen und dunkel gefärbten Meerschweinchen durchgeführt. Später wurde jedoch in der Erwägung, daß bei rein herbivoren Tieren der Einfluß einer Maisnahrung weniger eklatant in Erscheinung treten könnte, ausschließlich an weißen und dunklen Mäusen experimentiert.

Die Anordnung des Versuches war eigentlich von selbst gegeben. In großen luftigen, leicht rein zu haltenden Käfigen, deren Seitenwände aus Glas bestanden, wurden je 25 weiße und 5 graue Mäuse unter konstanter Gewichtskontrolle gehalten. Jede einzelne Maus war durch verschiedene Farbflecke an den verschiedenen Extremitäten, Kopf, Hals, Rücken, Schwanzwurzel und deren Kombinationen sicher kenntlich. Ein Teil dieser Käfige wurde nun tagsüber teils dem direkten Sonnenlicht, das die Tiere ausnahmslos gut vertrugen, teils durch Pauspapier abgeblendetem Sonnenlicht ausgesetzt, teils in fast absoluter Dunkelheit in einer Dunkelkammer dauernd gehalten. Es wurde auf möglichst zahlreiche Versuchstiere in jeder einzelnen Versuchsreihe großes Gewicht gelegt, um durch die Masse der Versuchstiere Fehlergrenzen und unübersehbare störende Zufälligkeit tunlichst ausschalten zu können.

In der ersten Versuchsreihe wurden im ganzen 6 Käfige mit zusammen 180 Mäusen verwendet. 3 Käfige wurden tagsüber dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt, während die übrigen Käfige dauernd im Dunkeln gehalten wurden. In 2 Käfigen (je einer im Licht und im Dunkeln) wurden aufgeweichte Semmeln, gekochte Rübenstückchen, Käseabfälle, Brot etc. verfüttert. 2 andere Käfige bekamen bestes Polentamehl, das durch ca. 5 Minuten in physiologischer Kochsalzlösung aufgekocht zu einer Art duftenden wohlschmeckenden Maiskuchens zubereitet wurde, der jeden Tag, um ein eventuelles Verderben hintanzuhalten, frisch hergestellt wurde. Die restlichen 2 Käfige erhielten in physiologischer Kochsalzlösung weichgekochten Bruchreis.

Nach ca. 4 Wochen zeigten die weißen Mäuse in den dem Licht ausgesetzten Käfigen, die mit Mais resp. Reis gefüttert wurden, starke Gewichtsabnahme, ohne jedoch die Kost auffällig zu verschmähen; schließlich eine lähmungsartige Schwäche, besonders der hinteren Extremitäten, eine auffallende Teilnahmslosigkeit gegen Berührungen, zeitweise eine ausgesprochene nervöse Uebererregbarkeit, die sich besonders beim Beklopfen der Käfige äußerte, und gingen ca. 6—8 Wochen nach Beginn des Versuches unter starker Abmagerung und Hyperämie der Schnauze und Ohren, manchmal unter Krämpfen ein. Sämtliche im Dunkeln gehaltenen Mäuse nahmen an Gewicht zu, zeigten keinerlei Veränderungen und waren dauernd munter, ebenso wie die 15 dunkeln Mäuse, die im Licht gehalten, und die 25 weißen Mäuse, die mit

1) Wien. klin. Wochenschr. 1909. No. 52.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gemischter Kost ernährt wurden und dem Sonnenlicht ausgesetzt waren.

Die pathologisch-anatomischen Sektionen der verendeten Tiere zeigten keine auffälligen Organveränderungen; die mehrmals durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen der verschiedensten Organe hatten durchwegs negative Resultate.

In einer anderen Versuchsreihe, die wie die erste in den Sommermonaten 1909 angestellt wurde, wurden abermals 6 Käfige mit derselben Tieranzahl (im Gewichte von 20—25 g) unter ähnlichen Bedingungen gehalten. 2 derselben wurden mit gutem Polentakuchen, 2 mit gekochtem Reis, die restlichen 2 mit Polenta gefüttert, die aus Maisfrucht hergestellt war, die in total verdorbenem Zustande in einer pellagrösen Gemeinde saisiert wurde. Diese Versuchsreihe sollte über den Einfluß der Qualität des verfütterten Maises Aufschluß geben.

Auch in dieser Versuchsreihe erkrankten innerhalb des ersten Monats alle weißen Mäuse der 3 Käfige, die dauernd dem Sonnenlicht ausgesetzt waren, und gingen 6—8 Wochen später an den geschilderten Erscheinungen ein. Auch hier förderte die pathologisch-bakteriologische Untersuchung keine Resultate zutage.

Erwähnenswert ist, daß die Tiere die Polenta aus verdorbenem Mais nicht so willig fraßen, sich häufig der Nahrung enthielten und deshalb sowohl im Licht als im Dunkeln rasch abmagerten. Um eine Zeit jedoch, als in den 3 der Sonne ausgesetzten Käfigen nur mehr die Hausmäuse übrig blieben und der Versuch deshalb abgebrochen wurde, waren sämtliche Tiere, die im Dunkeln die verdorbene Polenta fressen mußten, am Leben.

Der Käfig, der im Dunkeln mit Reis gefüttert wurde, starb am 11. und 12. Versuchstag an einer Infektionskrankheit aus, die wegen Zeitmangels nicht weiter verfolgt werden konnte.

Wie wesentlich das intensive Sonnenlicht für den Ausfall der Experimente ist, zeigt eine dritte Versuchsreihe, die in den Monaten Februar, März, April und Mai 1910 angestellt wurde. Hier wurden 8 Käfige verwendet mit je 30 Mäusen (25 weiße, 5 Hausmäuse). In 2 Käfigen wurde in der geschilderten Weise gemischte Kost, in 2 gute Polenta, in 2 schlechte Polenta und in den restlichen 2 gekochter Bruchreis verfüttert.

Während der Monate Februar und März zeigten die am Licht gehaltenen Tiere, die Mais oder Reis fraßen, keinerlei Veränderungen, bis auf den Umstand, daß die Gewichtszunahme gegenüber den anderen im Versuch stehenden Tieren eine minimale war. In den ersten Tagen des April, an denen die Sonne trotz des Schnees, der allenthalben lag, schon recht intensiv schien, zeigten sich die ersten Erscheinungen in den mit Mais und Reis gefütterten Käfigen, indem die Tiere unruhig waren, abmagerten, mit taumelnden Bewegungen liefen und schon die ersten Zeichen einer Schwäche der hinteren Extremitäten aufwiesen. Alle diese Symptome steigerten sich bis Ende April in den genannten 3 Käfigen bis zur deutlichen Intensität.

Bis auf eine graue Maus, die in dem Käfig mit schlechter Polenta bei Licht gehalten wurde und um diese Zeit aus mir unbekannten Ursachen verendete, waren alle Tiere am Leben.

In den ersten Maitagen übertrug ich nun 10 weiße Mäuse aus dem Käfig, der mit guter Polenta bei Licht gehalten wurde, in den Käfig, der gemischte Kost erhielt und der Sonne ausgesetzt war; weitere 10 Mäuse

Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

aus dem genannten Käfig übersiedelte ich in den Käfig, der gute Polenta im Dunkeln erhielt. Ueberdies übertrug ich zur selben Zeit 15 weiße Mäuse aus dem Käfig, der schlechte Polenta bei Licht erhielt, in den Käfig, in dem dieselbe Kost im Dunkeln verabreicht wurde.

In den letzten Tagen des Mai und in der ersten Juniwoche starben nun langsam unter den geschilderten Symptomen (die terminalen Krämpfe waren diesmal ausgesprochen) die 10 weißen Mäuse, die bei Licht gute Polenta, die 15 weißen Mäuse, die unter den gleichen Bedingungen schlechte Polenta und alle Mäuse, die Reis zu fressen bekamen und dabei der Sonne ausgesetzt waren. Etwas später starben dann auch langsam die 10 weißen Mäuse, die ursprünglich Polenta erhielten, in den letzten 5 Wochen jedoch unter Einwirkung des Sonnenlichtes nur gemischte Kost erhielten. Die anderen Mäuse dieses Käfigs blieben munter.

In den Käfigen, die im Dunkeln gehalten wurden, starben 2 weiße Mäuse von denen, die ursprünglich dem Lichte ausgesetzt waren und gute Polenta fraßen, und 1 Maus von den 15 Tieren, die mit schlechter Polenta erst vor etwa 6 Wochen ins Dunkle übertragen wurde, in der letzen Juniwoche. Die anderen transferierten Mäuse erholten sich relativ rasch, nahmen auch an Gewicht zu, wenn sie auch bei Abschluß der Versuchsreihe das Gewicht der im Käfig befindlichen Kontrollmäuse, die dauernd im Dunkeln gehalten wurden, nicht erreichten. Aus den geschilderten Experimenten scheint hervorzugehen, daß die einfache Kostveränderung den letalen Ausgang einer Maisernährung unter dem Einfluß des Sonnenlichtes vielleicht verzögern, doch nicht verhindern kann.

Dagegen konnte die überwiegende Mehrheit der Mäuse durch die einfache Uebertragung ins Dunkle ohne Kostveränderung am Leben erhalten werden. Dieser Ausfall ist zu eindeutig, als daß er bezüglich einer Therapie übersehen werden darf. Schon heuer war ich mit entsprechenden Versuchen an pellagrösen Individuen beschäftigt und hoffe, ähnliche Versuche im angedeuteten Sinne nächstes Jahr fortsetzen zu können.

Ein Moment erscheint mir noch an diesen Versuchen erwähnenswert.

Vielleicht infolge der mangelnden Lichtintensität in der ersten Hälfte der Versuchszeit dieser Experimentalreihe zog sich das ganze Krankheitsbild unverhältnismäßig in die Länge. So konnte ich denn neben den schon geschilderten Krankheitserscheinungen vor allem eine deutliche Hyperämie beider Ohren und der Schnauze der weißen Mäuse beobachten; überdies fiel mir an vielen Tieren, die später zugrunde gingen, auf, daß das Haarkleid in der Gegend des Scheitels und des Rückens schütterer wurde. Allerdings war der Haarausfall so minimal, daß ich ihn vielleicht nur unter dem Einfluß der Beobachtungen von Bezzola, Lucksch und Ballner konstatiert habe. Vielleicht hat der vorzeitige Exitus der Tiere unter der zuletzt recht intensiven Sonne verhindert, daß dieses Symptom nicht ausgesprochener hervortrat.

Aus den bis jetzt geschilderten Versuchen geht demnach hervor, daß eine Ernährung mit Mais, gleichgültig welcher Qualität, erst unter dem Einfluß des Sonnenlichtes auf weiße Mäuse deletär wirkt, daß wir es also hier mit fast analogen Verhältnissen zu tun haben, wie beim Fagopyrismus.

Es war daher naheliegend, auch im Mais nach Farbstoffen zu suchen, die den Lipochromen nahestehen, und die in organischen Solventien, vor

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

allem in heißem Alkohol, löslich sind. Das erschien um so aussichtsvoller, als der Mais, wie alle hierher gehörige Untersuchungen lehren, zu den fettreichsten Cerealien überhaupt gehört. Mit Fettextrakten aus Mais hat übrigens schon Lombroso (l. c.) gearbeitet, ohne jedoch zu überzeugenden Resultaten gekommen zu sein.

Bei meinen Untersuchungen wurde Maismehl mit ungefähr dem fünffachen Volumen Alkohol (95-proz.) in großen Kolben im Wasserbade mit Rückflußkühler erhitzt, und die Flüssigkeit durch 3—5 Stunden siedend erhalten. Hierauf wurde klar filtriert; man erhält so, falls gutes Maismehl extrahiert wurde, eine tief zitronengelbe Flüssigkeit, während das Mehl selbst fast weiß wird. Wurde ein Polentamehl verwendet, das erst im Laboratorium aus total verdorbenen Maiskörnern hergestellt wurde, so resultiert eine mehr graugelbe, übelriechende Flüssigkeit. Das so entfärbte und wahrscheinlich auch größtenteils entfettete Maismehl guter und schlechter Qualität wurde zu den weiter unten geschilderten Fütterungsversuchen verwendet.

Die alkoholischen Extrakte wurden nun eingedampft, abermals in heißen Alkohol aufgenommen, filtriert und der Alkohol wiederum verjagt. Es resultierte so eine rotgelbe, ölartige Flüssigkeit und ein mehr wachsartiger gelblicher Körper, falls gutes Maismehl ursprünglich verwendet wurde. Bei verdorbenem Mehl war das Maisöl mehr schmutzig dunkelgelb, der feste Fettkörper von ähnlicher graugelber Farbe und widerlichem Geruch. Weitere chemische Untersuchungen, sowie Versuche, das Fett eventuell vom Farbstoff zu trennen, wurden als mit der Frage nur lose zusammenhängend, nicht angestellt.

Erwähnenswert erscheint mir noch der Umstand, daß die Ausbeute an Fettsubstanzen aus schlechtem Mais auffallend gering war, eine Tatsache, aus der vorderhand noch keine weiteren Schlußfolgerungen gezogen wurden.

Da das so gewonnene Maisöl von zu dicker Konsistenz war, um direkt durch dünne Kanülen injiziert zu werden, so wurde dasselbe nach langwierigen, vergeblichen Versuchen, zugleich mit dem wachsartigen Körper, in heißem, möglichst dünnflüssigem Olivenöl aufgenommen, und körperwarm injiziert.

Hierzu wurden weiße und schwarze Kaninchen, ebenso gefärbte Meerschweinchen und Mäuse verwendet, die subkutan ein oder mehrmals unter die Rückenhaut verschiedene Dosen erhielten und teilweise dem Licht ausgesetzt, teilweise im Dunkeln gehalten wurden.

An den Stellen der Injektion entstanden gewöhnlich mächtige Infiltrate, später deutlich abgegrenzte Resistenzen von Tumorart, manchmal wurde die Haut unter Haarausfall um die Injektionsstelle herum nekrotisch. Pathologische Erscheinungen allgemeinerer Natur sowie Todesfälle wurden nicht beobachtet. Bei der Sektion der Tiere zeigte sich, daß die in vivo getasteten Tumoren aus dem fast unveränderten Injektionsmaterial bestanden, das nach Art eines Fremdkörpers bindegewebig abgekapselt war. Das Gewebe um den Einstich selbst war nekrotisch. Es scheint demnach, daß das Maisöl auf parenteralem Wege überhaupt nicht zur Resorption kommt, hingegen im Gegensatz zu anderen Pflanzenfetten heftige Lokalerscheinungen auszulösen vermag.

Viel interessantere Resultate ergaben jedoch Fütterungsversuche mit entfettetem Mais resp. mit dem Maisöl.

Bei einem dieser Versuche kamen 6 Käfige mit je 30 Mäusen (25 weiße und 5 dunkle) in Verwendung, von denen je 2 (einer im Licht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und einer im Dunkeln) mit guter Polenta in der früher beschriebenen Weise, zwei weitere mit entfettetem Mais guter Qualität, die restlichen zwei mit entfettetem Mais schlechter Qualität gefüttert wurden. Der entfettete Mais wurde derartig zubereitet, daß die nach der Alkoholextraktion restierende Masse in siedendem Wasser zu einem leicht zerbröckelndem, fast weißen Kuchen gekocht wurde, den die Tiere nur ungern fraßen.

Während jedoch die 25 weißen dem Licht ausgesetzten Mäuse, die gute Polenta fraßen, in ca. 8 Wochen nach Beginn des Versuches unter den schon beschriebenen Erscheinungen verendet waren, zeigten alle anderen Tiere bis auf geringe Abmagerung keinerlei pathologische Erscheinungen. Die Abmagerung, resp. der geringgradige Gewichtsverlust ist wohl mit einigem Recht auf die Unlust zu beziehen, mit der die Tiere die vorgesetzte Nahrung nahmen.

Aus der geschilderten Versuchsreihe scheint demnach hervorzugehen, daß durch Alkoholextraktion (Entfettung) des Maismehles der aktive Körper entfernt wird und daß derart extrahierte, entfettete oder entfärbte Polenta auch unter dem Einfluß des Sonnenlichtes kein direkt schädliches Futter abgibt. Um so wichtiger für die ganze Frage erscheint der nachstehende Versuch, der über den Einfluß des verfütterten Maisfettes Aufklärung bringen sollte.

Auch dieser Fütterungsversuch wurde in sechs Käfigen zu je 30 Tieren durchgeführt. Zwei Käfige erhielten wieder gute Polenta, zwei Käfige entfettete gute Polenta zur Nahrung, während in den restlichen zwei Käfigen Maisfett verfüttert wurde, das in gewöhnlichen angefeuchteten Semmelmehl zu einer Art Kuchen verknetet wurde.

Als der dem Licht ausgesetzte Käfig, in dem gute Polenta verfüttert wurde, nach ca. 2 Monaten unter den schon bekannten Symptomen ausgestorben war, zeigten sich bei den Tieren, die Maisfett mit Semmelbrösel im Licht fraßen, die ersten Krankheitserscheinungen in Form von Abmagerung, taumelnden Bewegungen und lähmungsartiger Schwäche der hinteren Extremitäten, später auffällige Hyperämie der Schnauze, geringgradige Röte beider Ohren und wieder minimaler Haarausfall am Scheitel und Rücken. Ca. 10 Wochen nach Beginn des Versuches war auch die letzte weiße Maus in diesem Käfig verendet, während die im Dunkeln gehaltenen Mäuse, die dieselbe Kost bekamen, bis auf eine Gewichtsabnahme nichts bemerken ließen.

Schlußbemerkungen.

Uebersieht man die angeführten Versuche und deren Resultate, so bemerkt man, daß eine Ernährung mit Mais von guter oder schlechter Qualität an und für sich nicht schädlich wirkt, daß aber bei weißen Mäusen unter dem Einfluß des Sonnenlichtes und der Maisnahrung eine Noxe entsteht, die neben lokalen Hauterscheinungen auch auf den Gesamtorganismus deletär wirkt. Diese im Mais enthaltenen photodynamischen Stoffe sind alkohollöslich, weil es einerseits durch Verfütterung von entfettetem Mais nicht gelingt, ähnliche Erscheinungen an weißen Tieren zu provozieren, andererseits das durch Alkohol extrahierte Maisöl

Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

allein, oral verabreicht, ähnliche Symptome auslöst, wie eine Maisfütterung. Die pathologischen Erscheinungen, die hier an weißen Mäusen zur Beobachtung kamen, bestehen in Abmagerung, teils Stupor, teils Uebererregbarkeit, lähmungsartiger Schwäche der hinteren Extremitäten, Hyperämie der Schnauze und beider Ohren und minimalem Haarausfall am Kopf und Rücken; schließlich Exitus häufig unter Krämpfen.

Es gelingt leicht bei schon ausgebildeten Krankheitserscheinungen, die Mehrzahl der Tiere vor dem sicheren Tode dadurch zu retten, daß man sie aus dem Sonnenlicht dauernd ins Dunkle bringt, ohne die Maiskost zu verändern.

Ich stehe nicht an, diese Versuchsresultate in einen engen Zusammenhang mit der Pellagraätiologie zu bringen, und für diese Krankheit eine photodynamische Grundlage anzunehmen, d. h. zu folgern, daß die Pellagra hervorgerufen wird durch eine einseitige Ernährung mit Mais guter oder schlechter Qualität, die aber erst unter dem Einfluß des Sonnenlichtes ihre deletären Wirkungen entfaltet.

Von diesem hier kurz erläuterten Standpunkt erscheint es interessant, auf die Fütterungsversuche anderer Autoren zurückzuverweisen, und zu erwähnen, daß z. B. Lucksch direkt hervorhebt, daß seine Versuche, die, im Frühjahr und Sommer in einem überaus hellen und großen, licht gehaltenen Laboratoriumsraum durchgeführt, befriedigende Resultate ergaben, in den Wintermonaten jedoch mit ähnlichen Erfolgen nicht wiederholt werden konnten. Ueberdies bildet er, um den Haarausfall bei Tieren unter dem Einfluß der Maisfütterung zu demonstrieren, in seiner Figur 1 deutlich ein fast ganz weißes Meerschweinchen ab. Lucksch und Bezzola, der ähnliche Beobachtungen machen konnte, ohne dieselben zu verwerten, schließen auf eine Verschiedenheit des Maismehles zu den verschiedenen Jahreszeiten.

Schließlich sei nur noch kurz auf die Fütterungsversuche mit Reis näher eingegangen, die im allgemeinen dieselben Resultate förderten, wie die Maisfütterungen.

Da auch der Reis zu den fettreichsten Zerealien gerechnet werden muß, so wurden schon in dieser Erwägung die Folgen einer Reisnahrung unter den angegebenen Verhältnissen erprobt; der Ausfall dieser Experimente erscheint aber schon deswegen besonders bemerkenswert, weil eine der Pellagra ähnliche Erkrankung der Tropen Beri-Beri ätiologisch mit der Reisnahrung in Zusammenhang gebracht wird.

Ob diese meine Versuche geeignet sind, auch auf die Pathogenese der Beri-Beri einiges Licht zu werfen, um auch für diese Krankheit eine photodynamische Grundlage anzunehmen, wage ich nicht zu entscheiden, da ich über eigene Erfahrungen und Kenntnisse über diese Krankheit nicht verfüge.

Um dieselbe Zeit, als meine erste vorläufige Mitteilung über die angeführten Experimente erschien[1]), demonstrierte Lode in Innsbruck unabhängig von mir fast analoge Experimente[2]).

1) Wien. klin. Wochenschr. 1910. No. 26.

2) Wien. klin. Wochenschr. No. 31. (Sitzung der wissenschaftl. Aerztegesellsch. in Innsbruck vom 30. Juni 1910.)

Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Schließlich erschien noch ein Artikel von Horbaczewsky[1]), der mit fast identischer Versuchsanordnung zu den nämlichen Resultaten gelangt ist, wie ich. Ich kann deshalb seine Untersuchungen mit um so größerem Recht als die erste Bestätigung meiner Befunde ansehen, als der genannte Autor auch meine Schlußfolgerungen, die ich aus meinen Experimenten bezüglich der Pellagraätiologie zog, akzeptierte.

Nachdruck verboten.

Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie des „Sommerfiebers“.

[Aus dem Institut für Hygiene der Kgl. Universität Parma. Leiter: Prof. E. Bertarelli.]

Vorläufige Mitteilung.

Von

Dr. **Aldo Tedeschi**, Assistent des Instituts.

und

Dr. **Melchiorre Napolitani**, Regimentsarzt.

Es ist dies eine in unserem Lande sehr verbreitete Krankheit, die insbesondere das Militär heimsucht und eine reiche Literatur aufweist.

Den Militärärzten, die in manchen Garnisonen — namentlich im Po-Tale — gedient haben, ist es wohlbekannt, wie in den Sommermonaten (Juni—August) die Mannschaften in bestimmten Kasernen einem sehr leicht um sich greifenden Fieber unterliegen, das ganze Abteilungen außer Dienst setzt.

Die zahllosen Berichterstattungen sowie die verschiedenartigsten, von den Regimentsärzten, den Kommandanten der Militärspitäler, den Leitern des Sanitätswesens vorgeschriebenen hygienischen Maßregeln zeugen dafür, wie man unablässig bemüht ist, diese spezielle Krankheit zu bekämpfen.

Wenn auch dieselbe nur drei Tage anhält, so hinterläßt sie doch bei den davon Betroffenen einen solchen Zustand von Niedergeschlagenheit, daß sie — wenigstens etwa 14 Tage lang — zu jeder Arbeit unfähig bleiben.

Die von uns in den Jahren 1909—1910 beim 8. Kavallerie-Regiment (Lancieri di Montebello) gemachten statistischen Feststellungen — die wir später auch veröffentlichen werden — liefern ein auffallendes Bild von der Bedenklichkeit der durch dieses Fieber verursachten Dienststörung, gerade zu einer Zeit, wo man nötig hat, die frischesten Lebenskräfte für wichtige Militärübungen (Schieß- und Feldübungen, Manöver) in Anspruch zu nehmen. Und eben behufs Verhütung eines solchen Schadens hat häufig die Militärbehörde kurz vor der Abhaltung großer Feldübungen das Aufgeben mancher Garnisonplätze verfügt, nachdem die Erfahrung gelehrt hatte, daß die Verlegung der Mannschaften aus den infizierten Kasernen hinreichte, um die Epidemie zu sofortigem Verschwinden zu bringen.

---

1) Oesterr. Sanitätswesen. Beilage zu No. 31 vom 4. August 1910.

Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Das Krankheitsbild bietet nur wenige, aber dafür eigentümliche Symptome dar: Das Individuum wird von der Krankheit plötzlich und bei voller Gesundheit befallen; es stellt sich zunächst heftiges Kopfweh ein mit Schmerzen in den unteren Extremitäten und in den Lenden, nahezu auch gleichzeitig das Fieber, welches eine ungemein rasch aufsteigende, mitunter einen Höhepunkt von 40,5° erreichende Linie und eine ganz gleichmäßige Abfallskurve aufweist.

Der Höhepunkt der Fieberkurve kann zu jeder beliebigen Tages- oder Nachtstunde erreicht werden.

Im allgemeinen machen sich hierbei keine bedeutenden Störungen der verschiedenen Apparate geltend, mit Ausnahme — in wenigen Fällen — mancher leichten des Verdauungskanals; dieselben haben jedoch auf den hygienischen Verlauf der Krankheit keinerlei Einfluß.

Bezüglich der Aetiologie des Sommerfiebers sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden.

Durelli und Cevaschi in Bologna haben Miasmen aus dem allerhand Schmutz mitführenden und im Sommer ausgetrockneten Renokanal dafür verantwortlich gemacht, daher der Name „male della secca", womit die dortige Bevölkerung die Krankheit bezeichnet; in Parma wurde von Gambara deren Entstehung auf vom Erdboden heraufsteigende und in den Körper durch die Atmung eindringende Keime zurückgeführt; in Piacenza, wo die Krankheit auch heuer stark verbreitet ist, huldigt man der Ansicht, sie sei der Nähe des Po zu verdanken; Sforza, der 1896 vom Kriegsministerium mit dem Studium der in Bologna vorkommenden Fieberfälle betraut worden, hatte sich eine Zeitlang mit der Hoffnung getragen, einen speziellen, im Blute frei kreisenden Parasiten entdeckt zu haben, den er als eine Amöbe bezeichnete.

Mendini hält diese Infektion für die Folge einer durch den Blütenstaub des Flachses bedingten Intoxikation, ähnlich wie das Heufieber, des Favismus u. a.

Schließlich haben Mendes und Mennella eine durch Colibacillose hervorgerufene Darminfektion angenommen.

Aehnliche Krankheitsformen sind in verschiedensten Gegenden unter verschiedenen Benennungen beschrieben worden.

So ist in der Herzegovina und in Dalmatien, besonders unter dem Militär, ein als Dreitagsfieber oder Hundskrankheit bezeichnetes Fieber verbreitet.

Die österreichische Regierung, besorgt wegen des Umsichgreifens der Krankheit, hatte eine aus den Doktoren Doerr, Franz und Taussig bestehende Kommission mit dem Studium derselben betraut; man kam zu dem Schlusse, es handle sich um eine durch ein filtrierbares Virus hervorgerufene Krankheit, vermittelt durch den Stich eines kleinen Zweiflügers, Phlebotomus Pappatacii benannt; daher die Bezeichnung „Pappatacifieber".

B. Grassi, der die einschlägige Literatur mit einer wundervollen Arbeit über die Pappataci bereichert hat, hat in einer Sitzung der „Accademia dei Lincei [1]) gelegentlich einer über einen neuen Phlebo-

1) Atti della R. Accademia dei Lincei. Vol. 17. Fasc. 12, II. Semestre.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tomus gemachten Mitteilung sich dahin geäußert, daß es sehr interessant gewesen wäre, festzustellen, ob das in der Herzegovina und in Dalmatien vorkommende Dreitagsfieber auch bei uns endemisch auftritt.

Späterhin hat Memmo[1]) die Militärärzte auf die Studien der österreichischen Kommission aufmerksam gemacht, da ihm die Identität des herzegovinisch-dalmatinischen Dreitagsfiebers mit unserem Sommerfieber als eine deutlich ausgesprochene erschienen war.

Und ebenso war auch uns, die wir bereits im vorigen Jahre Untersuchungen über die Aetiologie dieses, einen so eigentümlichen Zyklus aufweisenden Fiebers eingeleitet hatten, beim Durchlesen der Monographie von Doerr, Franz und Taussig die nahezu vollständige Identität desselben mit dem durch Pappataci bedingten aufgefallen, zumal die epidemische Periode ganz genau mit der Sommerzeugung des bei uns sehr verbreiteten Zweiflüglers zusammenfiel.

Durch vorliegende Mitteilung sollen nun die wichtigen Ergebnisse unserer Versuche über den Transmissionsmechanismus des Sommerfiebers bekannt gemacht werden.

Es wurden zunächst ungemein zahlreiche Blutuntersuchungen — sowohl in frischem Zustande als durch Färbung (Giemsa) — angestellt, ohne hierbei irgend welches Resultat, insbesondere bezüglich des Vorhandenseins bacillärer bezw. protozoischer Gebilde zu erzielen.

Die Annahme der österreichischen Kommission — es sei der Krankheitserreger ein filtrierbares Gift — in Betracht ziehend, haben wir dieses fragliche Virus aus dem durch kleine Berkefeldschen Kerzen filtrierten Blutserum von am Sommerfieber Erkrankten am zweiten Erkrankungstage, das ist im Höhepunkt der Fieberkurve, bekommen.

Es wurden nun zuerst an einer Anzahl Tiere (Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen) Versuche angestellt, die negativ ausfielen, hierauf wurde einem Affen $^1/_2$ ccm filtriertes Serum injiziert; nach viertägiger Inkubation machte sich eine Temperatursteigerung bemerkbar, deren Kurve der des Sommerfiebers ähnlich war; schließlich, im Bewußtsein der völligen Unbedenklichkeit und des konstant gutartigen Ausganges der Krankheit, wurde zur Anstellung von Versuchen am Menschen geschritten.

Solche Versuche wurden mit der allerstrengsten Sorgfalt durchgeführt, namentlich in bezug auf die Auswahl der mit dem filtrierten Serum zu inokulierenden Individuen.

Letztere wurden stets aus solchen Gegenden hergenommen, wo das in Rede stehende Fieber gänzlich unbekannt war, auch waren die Leute von den vermeintlichen Infektionszentren stets fern geblieben.

Zu jeder einzelnen subkutanen Injektion wurden $^3/_{10}$—$^5/_{10}$ ccm Serum verwendet; die damit erzielten positiven Resultate überstiegen unsere Hoffnungen; es gelang nämlich, die Krankheit in ihrem ausgeprägtesten Verlauf hervorzurufen.

Wir haben bisher unter sieben subkutan injizierten Fällen fünf positive gehabt. Die Inkubationszeit betrug 4—5 Tage.

Nachdem wir nun so die Ueberzeugung gewonnen, daß man es mit einer durch ein filtrierbares Virus bedingten Krankheitsform zu tun hatte, haben wir unsere Aufmerksamkeit den angeblichen Vermittlern derselben, den Pappataci, zugewendet.

1) Giorn. di med. milit. Fasc. VI. 1909.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Schon im vergangenen Jahre hatten wir die Erfahrung gemacht, daß das Auftreten der Epidemie beim Kavallerieregiment Lancieri di Montebello mit dem Erscheinen dieser Mücken in den Schlafzimmern zusammenfiel. Durch genaues Befragen der Soldaten erlangten wir die Ueberzeugung, daß im allgemeinen gerade diejenigen derselben erkrankten, die von den Stichen dieser Zweiflügler geplagt wurden; mit dem Verschwinden dieser letzteren (21. August) hörte auch die Epidemie auf.

Auch heuer wurde das gleichzeitige Vorkommen der ersten Fieberfälle und des Erscheinens der Pappataci bemerkt.

Um nun einen unwiderlegbaren Beweis für die Vermittelung der Krankheit durch Pappataci zu gewinnen, war es unbedingt erforderlich, daß das Blutsaugen an einem infizierten Individuum und nachträglich an einem gesunden unter unseren Augen erfolgen könnte.

Zu diesem Behufe wurden große Mengen von Weibchen abgefangen — bekanntlich sind es diese allein, die Blut saugen — und durch 48 Stunden hungern gelassen; nach deren Ablaufe wurden sie an einen Fieberkranken angesetzt, hierauf wiederum durch 24 Stunden ohne Nahrung gelassen und schließlich mit gesunden, aus fieberfreien Gegenden herstammenden Individuen in Berührung gebracht. Das hierbei befolgte Verfahren war das gleiche, wie bei der Transmission der Krankheit vermittelst des filtrierten Serums.

Und auch bei diesen Individuen gelang es nun, die Krankheit in typischer Weise hervorzurufen, mit einem höheren Prozentsatz als der durch Injektion des filtrierten Serums erzielten, das ist mit einer Reihe von fünf Mißerfolgen und sieben sich daran anschließenden positiven Fällen.

Die Mißerfolge beruhten aber wohl sicherlich auf einem technischen Fehlgriff; irrtümlich waren wir nämlich der Meinung, die Krankheit lasse sich schon durch wenige Stiche des Insektes zustande bringen.

Diese so überzeugenden Resultate berechtigen uns wohl dazu, die Identität des Sommerfiebers mit dem nach Doerr, Franz und Taussig durch Pappataci erzeugten als eine unzweifelhaft erwiesene zu betrachten.

Unsere Studien werden zurzeit noch weiter fortgeführt, in der Absicht, nicht nur die Aetiologie dieser Krankheit festzustellen, sondern auch eine wirksame Prophylaxe gegen dieselbe ausfindig zu machen, namentlich fürs Militär, das durch diese eigentümliche Krankheitsform am allermeisten geschädigt wird.

Parma, den 31. Juli 1910.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber das Auftreten des Strongylus pinguicola (Sclerostoma pinguicola Verrill, Stephanurus dentatus Diesing) auf Java und Sumatra.

[Bearbeitet im Reichsseruminstitut in Rotterdam (Direktor: Dr. J. Poels).]

Von Dr. **J. Hellemans,** Regierungstierarzt in Niederländisch Ost-Indien.

Mit 8 Figuren.

Der Strongylus pinguicola ist in Europa mehr bekannt unter dem Namen Stephanurus dentatus. In Amerika und Australien, wo man ihn Sclerostoma pinguicola nennt, lebt er parasitisch im zahmen Schweine. Meine Untersuchungen ergaben, daß ein Wurm, der dem von den amerikanischen Untersuchern beschriebenen sehr ähnelt, auf den Sunda-Inseln Java und Sumatra vorkommt.

Literatur.

Diesing (1) erwähnt den Wurm zuerst im Jahre 1839. Er schrieb: „Am 24. März 1834 entdeckte Natterer in Barra do Rio Negro diesen eigentümlichen Wurm, der allein oder mit mehreren zusammen im Fett eines chinesischen Schweines vorkam. Steckte man den Wurm in Wasser oder verdünnten Alkohol, so schlängelte er sich einige Male und streckte sich darauf. Der männliche Wurm ist 10‴ bis 13‴, der weibliche 15‴ bis 18‴ lang. In der Mitte gemessen, ist der männliche 1‴ dick und der weibliche ungefähr $1^{1}/_{2}$‴. Der gebogene Körper, welcher sich am Schwanzende verdickt, ist quergeringelt und mit der Lupe kann man Hautporen sehen. Die Mundöffnung ist weit und fast rund, und an deren Rand befinden sich 6 Zähne, von welchen 2 einander gegenüber stehende größer und breiter sind als die übrigen. Am ausgebreiteten Schwanze sieht man, daß der Rand desselben eine Reihe von 5 lanzettförmigen Lappen bildet, welche durch ein durchscheinendes Häutchen von der Unterkante bis zur Spitze zusammengehalten werden. Das einzige Spiculum liegt am Ende des Schwanzes, steht ein wenig vor und ist von drei kegelförmigen Körpern umgeben. Das weibliche Schwanzende ist umgebogen, abgerundet, am äußersten Ende in eine gerade schnabelförmige Spitze verlängert, indem sich zu beiden Seiten des stumpfen Schwanzendes kurze blasenförmige Erhöhungen befinden. Die weibliche Geschlechtsöffnung liegt am Anfange der zweiten Hälfte des Leibes. Dem Aeußeren nach gehört dieser Wurm zu den Strongyliden."

Weil Diesing beim männlichen Wurme nur ein Spiculum erkannte, während der Wurm sonst in allen Eigentümlichkeiten mit den Strongyliden übereinstimmte, hat er bei seiner Einteilung der Helminthen (2) eine besondere Unterfamilie für diesen Wurm gebildet, und zwar die der Stephanurus. Später in seiner Revue der Nematoden (3) hat Diesing diese Unterfamilie beibehalten.

Dujardin (4), Cobbold (6), Railliet (7), Zürn (8), Neumann (9), James Macqueen (10) in seiner englischen Uebersetzung von Neumann, und andere europäische Schriftsteller sind Diesings Beschreibung gefolgt, wahrscheinlich weil der Wurm von ihnen nie untersucht wurde und sie die amerikanische Literatur nicht beachteten, mit Ausnahme von Cobbold. Dieser englische Zoologe hatte von Fletcher aus Amerika einige Exemplare zur Untersuchung erhalten; er war auch,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wie aus seinen Arbeiten hervorgeht, bekannt mit dem, was die amerikanischen Untersucher White (11) und Verrill (12) über den Wurm veröffentlicht hatten. Kurz nachher hatte Cobbold für die Royal Microscop. Society in London über Präparate Bericht zu erstatten, welche von W. Morris (13) aus Australien eingesandt worden waren. Unter diesen befanden sich Exemplare von Stephanurus dentatus, von denen Morris nachdrücklich erwähnte, daß der männliche Wurm 2 Spiculae habe. Cobbold war der Ansicht, daß die Diesingsche Beschreibung immer noch die richtigste sei, und er erachtete Diesings Benennung wegen der Priorität dieses Forschers für die allein berechtigte. Deshalb wird der Wurm in Europa meistens als Stephanurus dentatus bezeichnet.

Railliet (14) macht in dieser Beziehung eine Ausnahme, indem er bei einer Aufzählung der bei unseren Haustieren vorkommenden Parasiten sagt, daß die Unterfamilie Stephanurus keine Berechtigung habe, und daß der derselben zugeteilte Wurm zu der Unterfamilie der Sclerostomata gehöre und Sclerostoma pinguicola genannt werden müsse.

In Amerika traf Professor Fletcher vom Indiana Medical College in Indianapolis (15) den Wurm sehr häufig bei Schweinen an. Weil er überhaupt keine Beschreibung davon finden konnte, sandte er einige Exemplare an Cobbold in London, der einen mit Diesings Angaben übereinstimmenden Bericht veröffentlichte (16).

Der Wurm interessierte Fletcher außerordentlich, denn er beobachtete ihn in der Zeit, in der die Schweinepest in Amerika bedeutende Verluste verursachte, während die Ursache dieser Seuche noch unbekannt war. Bei der Oeffnung der gestorbenen Schweine traf man fast immer den Wurm an, und es lag nahe, ihm die Schuld an der großen Sterblichkeit zuzuschreiben. Deshalb schickte Fletcher auch einige Exemplare an Dr. Verrill, Professor am Yale-College Connecticut. Dieser hatte zu gleicher Zeit einen ähnlichen Wurm von Dr. M. C. White aus Newhaven und von Dr. N. Cressy aus New-Yersey erhalten. In der Meinung, daß der Wurm noch unbekannt sei, untersuchte und beschrieb ihn Verrill und teilte mit, daß der männliche Wurm 2 Spiculae habe, die Bursa aus 3 Lappen bestehe, von welchen der mittlere bedeutend kleiner sei als die beiden seitlichen. Er nannte ihn Sclerostoma pinguicola (12).

Gleichzeitig entdeckte W. Morris den Wurm in Australien (13), schickte davon einige Präparate an die Royal Microscop. Society in London, gab dazu eine kurze Beschreibung mit der Angabe, daß der männliche Wurm 2 Spiculae habe. Cobbold, der diese Präparate in der Versammlung dieses Vereines zeigte, hielt, wie schon erwähnt, an Diesings Beschreibung fest, aber er hielt es für sehr notwendig, den Lebenslauf dieses Wurmes zu untersuchen, weil die Larve noch unbekannt war (13).

Lutz (17) traf den Wurm mehrmals in Brasilien in den Provinzen Rio de Janeiro und San Paulo an, aber veröffentlicht weiter keinen Bericht darüber.

1894 beschrieb P. S. de Magelhaes (18) in Rio de Janeiro einen Wurm, der mit dem von Diesing beschriebenen große Aehnlichkeit hatte, aber dessen Männchen 2 Spiculae besaß. Deshalb zweifelt Magelhaes, ob seine Exemplare wirklich Stephanurus dentatus seien. Als ihm später die Beschreibung des Sclerostoma pinguicola von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verrill bekannt wurde, äußerte er sein Erstaunen darüber, daß man nicht eher die Unterfamilie Stephanurus aufgelöst habe.

Im Jahresbericht über 1899 des Bureau of Animal Industry, U. S. A. erstattet Louise Taylor (19) einen ausführlichen Bericht über den Wurm, der nach Verrill Sclerostoma pinguicola genannt wurde. Es wurde übersehen, daß ein Strongylus wenigstens drei Entwicklungsstufen hat, nämlich das Ei, die Larve und der erwachsene Wurm, wie Schneider (20) in seiner Beschreibung der Nematoden erwähnt. Gleichfalls, daß Cobbold schon mitgeteilt hatte, daß die Larve dieses Wurmes an einem unbekannten Orte lebt. Louise Taylor vermutet, daß die Eier oder Rhabditis-Form vom Schweine aufgenommen wird und hier unmittelbar in den erwachsenen Wurm übergeht.

Nach 1900 habe ich keine Beschreibung des Wurmes mehr antreffen können. Die Zoologischen Jahresberichte, die Bibliographia zoologica und den International Catalogue of Scientific Literature, N. Zoology, habe ich nachgeschlagen, aber ich habe nichts über Sclerostoma pinguicola oder Stephanurus dentatus erwähnt gefunden.

Beschreibung des auf Java und Sumatra vorkommenden Strongylus pinguicola.

Die beiden Geschlechter des Wurmes ähneln sich in ihrem Aeußeren sehr stark.

Der erwachsene männliche Wurm ist ausgestreckt etwa 27 mm lang und $1\frac{1}{2}$—2 mm dick. Er ist rund, in der vorderen Hälfte meistens ein wenig dicker als in der hinteren. Der Kopf ist ein wenig dorsal gebogen, der Schwanz biegt sich in einem Viertelkreis nach der Bauchseite um. Die Farbe ist rot, weil der mit Blutfarbstoff gefüllte Darm durch das dünne Epiderm durchscheint. In der vorderen Hälfte des Wurmes kann man noch einen Längsstreifen sehen, entsprechend den durchscheinenden Giftdrüsen. Je nachdem der Wurm der Geschlechtsreife näher steht, kann man besonders in der hinteren Körperhälfte weiße, gewundene Fäden und Streifen durch das Epiderm scheinen sehen, welche die gefüllten Geschlechtsorgane sind. Ganz an der Spitze des Kopfes sieht man einen kleinen schwarzen Punkt, welcher die Mundöffnung bildet. Das Schwanzende wird allmählich dünner und endet in eine Anschwellung, die Bursa, welche im Vergleich mit der bei anderen Strongyliden nicht groß ist.

Der erwachsene weibliche Wurm ist, bei oberflächlicher Betrachtung vom männlichen, nur durch die Eigentümlichkeit zu unterscheiden, daß er größer ist. Er ist etwa 36 mm lang und $2\frac{1}{2}$ mm dick. Die hintere Körperhälfte hat meistens einen wenig größeren Umfang als die vordere, also gerade entgegengesetzt, als beim männlichen Wurme. Am Ende des umgebogenen Schwanzes ist ein feines Anhängsel sichtbar, welches Diesing mit einem Schnabel verglichen hat. Seitlich davon sind an der ventralen Seite ein Paar runde Anhängsel erkennbar. Man kann auf dem roten Hintergrund mehr weiße Fäden und Streifen sehen, als beim männlichen Wurme, weil die weiblichen Geschlechtsorgane umfangreicher sind als die männlichen.

Das Epiderm. Bei schwacher Vergrößerung kann man schon erkennen, daß bei beiden Geschlechtern das Epiderm geringelt ist. Im mittleren Körperteile sind die Ringe schmäler, als am Kopf und am Schwanzende. Im mittleren Teile sind die Ringe 0,006 mm breit, am Kopf und am Schwanzende 0,009 mm. Auf dem Durchschnitt läßt sich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

feststellen, daß das Epiderm aus drei Schichten besteht; der äußeren Schicht, Cuticula genannt, welche die Ringe überzieht und sich schwer oder nicht färben läßt.

Dann folgt eine dickere, gleichmäßig färbbare Schicht, in welcher keine Kerne sichtbar sind und welche als das Syncytium zu betrachten ist. Die innere Schicht ist die dünnste und besteht aus den längs- und querlaufenden Stützfasern.

Das Epiderm ist fast überall gleich dick, und zwar 0,03 mm. Am Kopf- und am Schwanzende ist es dicker; es ist dies besonders einer Zunahme der Cuticula zuzuschreiben.

Die Mundhöhle. Bei geringer Vergrößerung sieht man, daß die Mundhöhle durch eine Chitinschicht in der Form eines Bechers, dessen oberer Rand ein wenig nach außen umgebogen ist und an dem der mittlere Teil des Bodens fehlt, gebildet wird. Rings um den Rand herum läuft ein dünnes, kreisförmiges Band, welches die Mundöffnung begrenzt. Auf und an der Außenseite dieses Bandes befinden sich 6 Papillen, von welchen die an der dorsalen und die an der ventralen Seite ein wenig größer sind als die lateralen, ein Unterschied, der gut erkennbar ist, wenn man den Blick senkrecht auf die Mundöffnung richtet. In der Ruhe hat dieselbe die Form eines Kreises oder einer Ellipse, aber bei der Tätigkeit, die im Ergreifen eines Gegenstandes besteht, wird ein Teil vorgeschoben und demzufolge ist es möglich, daß unter diesen Verhältnissen der Rand des Mundes wie eine gebogene oder Wellenlinie aussieht, deren Spitze eine Papille trägt.

Auf der Außenseite des Mundrandes befinden sich etwa 30 kleine Haare oder Zähne, 0,008 mm lang, deren spitziges Ende nach außen gerichtet ist.

Man trifft öfters beim männlichen Wurme an der dorsalen und an der ventralen Seite der Mundöffnung noch eine kleine Papille an, auf welcher ein kleiner, pfriemartiger Zahn, 0,02 mm lang, sich befindet. Diese Papille mit dem kleinen Zahn kommt nicht immer vor und scheint ein Ueberrest der Larvengestalt zu sein. Im Längsschnitt ist erkennbar, daß die Chitinwand der Mundhöhle da am dicksten ist, wo sie von der Seitenwand in den Boden übergeht. Von der Seitenwand läuft ein Bündel Muskelfasern nach dem Epiderm zu.

Im durchsichtig gemachten Wurme sieht man aus der Basis der Mundhöhle 3 oder 4 kleine membranöse Läppchen hervorragen, die eine Art Krone bilden. Blickt man senkrecht in die Mundhöhle, so bemerkt man an der inneren Chitinauskleidung 10 kleine, lichtbrechende Bogen als Verdickungen oder Stützen der chitinösen Kapsel. Louise Taylor (19) sagt, daß die dunklen Läppchen und die kleinen lichtbrechenden Bogen dieselben Gebilde seien. Dies kann beim amerikanischen Wurm zutreffen, wenn auch die der Taylorschen Veröffentlichung beigefügten Zeichnungen dieser Ansicht widersprechen, aber für den ostindischen Wurm ist dies nicht der Fall. Bei diesem sind die lichtbrechenden Verdickungen auf der Innenfläche der chitinösen Mundkapsel ebenfalls sichtbar, aber zu gleicher Zeit sind dann einige kleine Zähne in der Tiefe deutlich erkennbar. Bei Längs- und Querschnitten ergibt sich, daß 5 kleine pyramidenförmige Zähne, von welchen die beiden äußeren die größten sind, sich an der ventralen Seite auf dem oberen Rand des Schlundes befinden.

Der Schlund. Unter der Mundhöhle, gerade in der Mitte des Wurmes liegt der Schlund. Er ist beim erwachsenen Wurme 1,6 mm

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

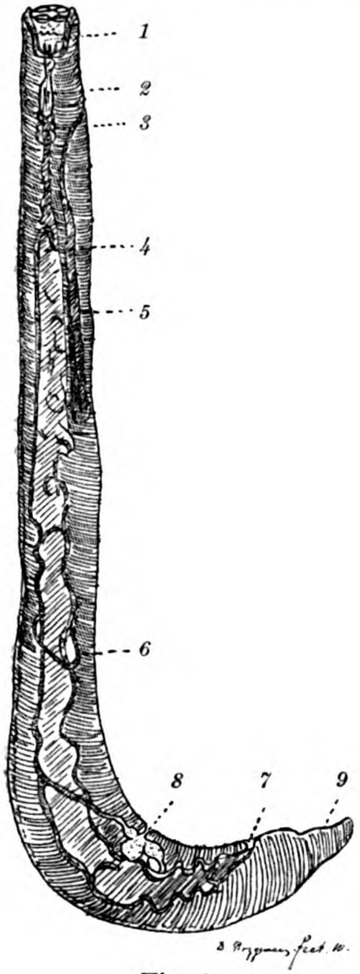


Fig. 1.

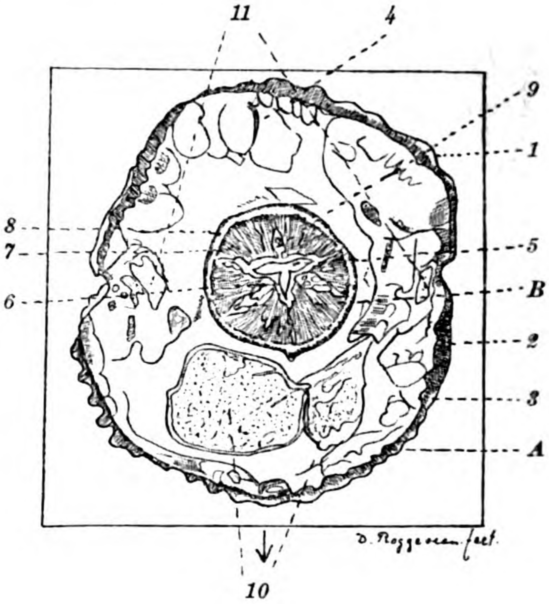


Fig. 3.

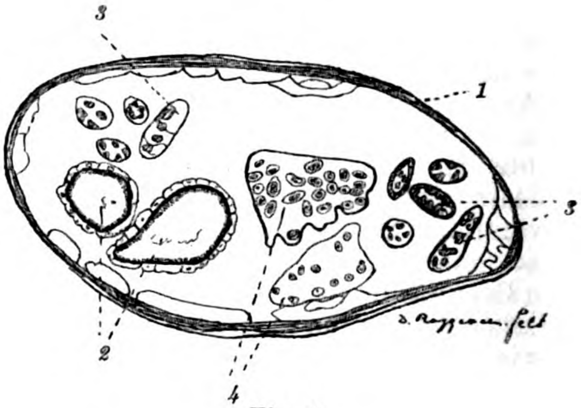


Fig. 4.

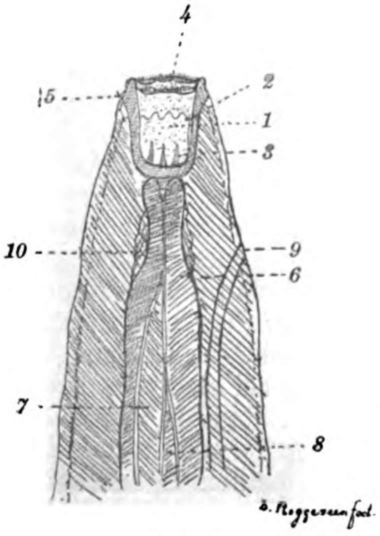


Fig. 2.

Fig. 1. Weibliche Larve. *1* Mundhöhle, *2* Schlund, *3* Anfangsteil des Darmes mit verdickter Wand, *4* Darm, *5* Giftzelle, *6* Eileiter, *7* Anus, *8* Vagina, *9* Schnabel.

Fig. 2. Kopf des vollerwachsenen Männchens. *1* Mundhöhle, *2* Verdickungen der Chitinwand, *3* Zähne, *4* Mundöffnung, *5* Papille mit Zahn, *6* Schlund, *7* Lumen des Schlundes, *8* Drüsenzelle der Schlundwand, *9* Porus excretorius, *10* Nervenknoten.

Fig. 3. Querschnitt des vollerwachsenen Wurmes, hinter dem Kopfe. *A* Epiderm. *1* Cuticula, *2* Syncytium, *3* Stützfaser, *4* Bindegewebslamellen. *B* Schlund. *5* Lumen, *6* Chitinschicht, *7* Muskelschicht, *8* Bindegewebslamellen, *9* Drüsenzelle, *10* Giftzellen, *11* Nephridium.

Fig. 4. Querschnitt des vollerwachsenen Weibchens im mittleren Teile. *1* Epiderm, *2* Darm, *3* Eileiter, *4* Uterus mit Eier.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lang, also etwa $^3/_5$ der Breite des ganzen Tieres, gemessen, wo der Oesophagus am dicksten ist. Die Form des Schlundes ähnelt derjenigen eines langgestreckten Kolbens. Gegen die Mundhöhle ist er ein wenig breiter, verjüngt sich bald, verdickt sich hierauf und erhält die Form eines langgestreckten Ovals. Der Durchmesser des engsten Teiles des Schlundes beträgt ungefähr die Hälfte von dem des dicksten Teiles dieses Organes. Der Durchmesser des dickeren Teiles des Schlundes ist gleich $^1/_4$ des Durchmessers des ganzen Wurmes in der Schlundregion. Im Längsdurchschnitt ist erkennbar, daß die Wand des Schlundes aus 3 Schichten besteht.

Die innere läßt sich schwer färben und besteht anscheinend aus einer homogenen Masse. Es ist die Chitinschicht, welche nahe bei der Mundhöhle dicker wird, sich nach außen umbiegt, dünner wird, zugleich

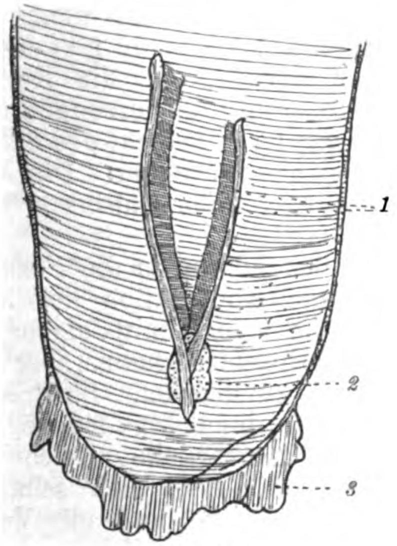


Fig. 5.

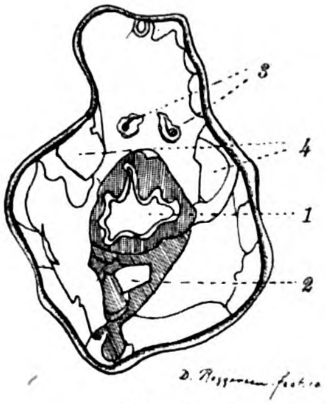


Fig. 6.

Fig. 5. Schwanzende des Männchens. *1* Spicula, *2* Oeffnung der gesamtlichen Scheide, *3* Bursa.

Fig. 6. Querschnitt des Schwanzendes eines Männchens. *1* Darm, *2* Ductus ejaculatorius, *3* Spicula, *4* Nephridium.

den beim Mund befindlichen Teil der mittleren Schicht bedeckt und sich an die Chitinschicht der Mundhöhle anschließt. Auf dem buccalen ventralen Teile dieser Chitinschicht befinden sich die oben erwähnten 5 pyramidalen Zähne.

Am unteren Teile des Schlundes, also am Ende, wo sich der Darm anschließt, bedeckt die Chitinschicht noch als dünne Membran die 3 Klappen, welche das Lumen des Schlundes überragen.

Die mittlere Schicht des Oesophagus wird von der Muskelschicht gebildet. Auf dem Längsschnitt sieht man die Muskelbündel hauptsächlich radial laufen, aber es werden auch einige Bündel schief und quer angeschnitten. In dem gefärbten Schnitt der Muskelschicht sieht man, angrenzend an die Chitinschicht, eine langgestreckte, hellfarbige, strukturlose Masse liegen, welche im Inneren noch eine Höhlung besitzt. Es ist eine Drüsenzelle, deren Ausmündung sich im Halse des Schlundes befindet. Das Protoplasma (Sarct) besteht aus einer körnigen Masse, in

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

welcher sich viele Kanälchen befinden, die zur Ansammlung des Drüsenerzeugnisses dienen.

Die äußere Schicht des Schlundes ist ein dünnes Häutchen, welches sich intensiv färben läßt, aus Lamellen von Bindegewebe besteht und von welchem man Lamellen nach dem Epiderm hinlaufen sieht.

Im Querschnitt sieht man, daß der Schlund eine runde Form hat und sich mitten im Wurm befindet. Das Lumen des Oesophagus ähnelt einem Stern mit 3 Strahlen. Die Chitinschicht der Wand ist an den Enden dieser 3 Strahlen dicker, und ist durch starke Stützfasern mit der äußeren Lamellenschicht verbunden, welche mit den Looss schen Kantenfasern übereinstimmen. Wo die dickeren Spitzen in die Chitinschicht übergehen, hat letztere eine Vertiefung. Auch sieht man mehrere Stützfasern von der Chitinschicht nach der äußeren Bindegewebsschicht zulaufen, welche als Flächenfasern zu betrachten sind. Dazwischen liegen die Muskelbündel, deren Fibrillen quergestreift aussehen, wenn sie mit Eisenhämatoxylin gefärbt sind. In den Muskelbündeln gibt es keine Kerne; es muß demzufolge angenommen werden, daß die Kerne des Bindegewebes die Lamellen wie auch die Muskelfibrillen erzeugen müssen. Man trifft zwar nicht viele Kerne in der mittleren Schicht des Schlundes an; die, welche da sind, sind durch Größe ausgezeichnet. Die Muskelbündel haben einen ziemlich radialen Verlauf von der Chitinschicht nach der äußeren Bindegewebsschicht.

Obschon im Ruhezustand das Lumen des Schlundes die Form eines dreiarmigen Sternes hat, so kann doch bei Kontraktion der Muskelbündel der innere Raum des Oesophagus im Querschnitt einem Kreise ähnlich aussehen. Die Vertiefungen der Chitinschicht haben anscheinend den Zweck, diese Schicht leichter beweglich zu machen. Senkrecht auf der Mitte jeder Seite des dreieckigen Lumens des Schlundes liegt unter der Chitin- und in der Muskelschicht die Drüsenzelle, welche einem Keile ähnelt. Der Außenrand der Drüsenzelle hebt sich scharf vom übrigen Gewebe ab, aber geht diffus in das körnige und mit Vakuolen versehene Protoplasma über; infolgedessen ist an der Zelle eine Wand nicht sichtbar. In der Muskelschicht kann man noch große Kerne antreffen, welche nahe an der äußeren Bindegewebsschicht liegen und die Kerne des Bindegewebes der Muskelschicht darstellen.

Am kaudalen Ende ist das Lumen des Schlundes durch 3 Klappen abgeschlossen, welche eine Dreieckform haben und mit einer dünnen Chitinschicht bekleidet sind, welche von der Schlundwand herrührt. Das innere Gewebe dieser Klappen ist eine Fortsetzung der Muskelschicht; man kann hierin Muskelfibrillen nachweisen.

Der Darm. Der Darm hat beim erwachsenen Wurme einen sehr gewundenen Verlauf und ähnelt, wenn er aus dem frischen Parasiten herausgenommen ist, einer Schraubenlinie mit zusammengedrängten Windungen. Gestreckt erreicht er 4—5mal die Länge des ganzen Wurmes. Seine Farbe ist dunkelrot infolge des im Darminhalt sich befindlichen Blutfarbstoffes.

Die Dicke des Darmes ist verschieden, sie wechselt zwischen der Hälfte bis zu einem Sechstel der Dicke des Wurmes. Zum Studium des Darmes nimmt man am besten keine befruchteten erwachsenen Exemplare, sondern völlig entwickelte Larven, denn bei diesen ist der Verlauf des Darmes weniger gewunden und sind die Gonaden noch nicht völlig zur Entwicklung gelangt.

Beim durchsichtig gemachten Wurme sieht man, wie der Darm am

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ende des Oesophagus anfängt, dessen aborales Ende in die Darmhöhle hineinragt. Im ersten Abschnitt hat der Darm eine sehr dicke, eigentümliche Wand. Dieselbe erscheint dem Beobachter als 3 Kugelabschnitte oder tonnenförmige Zylinder, die aneinander befestigt sind und eine große Oeffnung haben. Die Dicke dieses Teiles der Wand ist wenigstens gleich dem Durchmesser des Lumens des Darmes. Die Länge des Darmes mit der dickeren Wand ist etwa gleich der Dicke des Wurmes. Dieser Teil liegt sogar bei dem ganz mit Eiern gefüllten weiblichen Wurme immer in der Mitte des Körpers. Weiterhin hat der Darm eine überall ungefähr gleich dicke Wand von 0,04 mm. Der Darm hat, wie schon erwähnt, einen sehr gewundenen Verlauf und endet beim männlichen Wurm in die Kloake, die sich am Ende des Wurmes befindet. Beim weiblichen Wurme bemerkt man, wie der Darm am Schwanzende sich verengt und in den Anus, der sich an der ventralen Seite sehr nahe am Schwanz befindet, endet. Also irrt sich Diesing, wenn er angibt, daß der Anus ungefähr in der Mitte des Wurmes sich befinde.

Beim Längsschnitt durch den Wurm wird der Darm in verschiedenen Richtungen angeschnitten; nur der erste verdickte Teil wird der Länge nach getroffen. Bei gefärbten Präparaten sieht man, daß die Wand des Darmes aus 2 Schichten besteht, welche durch einen dunklen Streifen voneinander getrennt sind. Die innere, am wenigsten gefärbte Schicht ist anscheinend aus querlaufenden Streifchen zusammengesetzt, in welchen man dann und wann einige Kanälchen erkennen kann. Es ist dies der Stäbchensaum.

Die zweite Schicht besteht aus Zellen, welche eine zylindrische oder flache Form haben. Der Stäbchensaum und die Zellenschicht sind voneinander getrennt durch einen dunklen Streifen, den Limitans, in welchem keine Struktur erkennbar ist. An der Außenseite der Zellenschicht ist noch ein feiner, dunkelfarbiger Streifen, der Querschnitt einer dünnen Bindegewebsschicht, erkennbar. Die Zellen enthalten an ihrer Basis einen kleinen ellipsoiden Kern mit einem kleinen Nucleolus. Im mittleren Teile der Zellen befinden sich kleine Körner und ovale, wenig gefärbte, verhältnismäßig große Körper, welche zu den Trophochondren gehören.

Die Zellen haben gleich unter dem Limitans eine helle, feingranulierte Schicht, welche als nutritorische Zone zu betrachten ist. Im ganzen Protoplasma kann man eine große Zahl glänzender, gelbgrüner Körner vorfinden, welche als Exkretkörner anzusehen sind.

Der dickste Teil der Darmwand, also das Anfangsstück, ist anscheinend aus mehreren Zellschichten zusammengesetzt. Auch da ist der Stäbchensaum am dicksten, wenigstens doppelt so dick, als am Ende des Darmes. Man sieht auch, daß die äußere Bindegewebsschicht des Schlundes auf dem Limitans der Darmwand ruht, und daraus geht hervor, daß der untere Teil des Schlundes nur von der dicken Zellschicht der Darmwand umgeben ist. Beim männlichen Wurme schließt sich der Darm unmittelbar an die Kloake an, und das Lumen geht mit einer geringen Verengerung in dieselbe über. Die Kloake ist an der Innenseite mit einer Fortsetzung des Epiderms bekleidet. Man sieht am gefärbten Präparat einen dunkelfarbigen Saum, als Fortsetzung des Syncytiums, und darüber eine dünne Chitinschicht, welche, wo Kloake und Darmwand zusammenstoßen, in den Stäbchensaum übergeht. Anus und Rectum sind mit einer Fortsetzung des Epiderms ausgekleidet. Man sieht, wie letzteres sich nach innen umlegt und das erweiterte Rectum überzieht.

Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Die Cuticula wird immer dünner und geht da, wo Rectum und Darm zusammentreffen, in den Stäbchensaum über. Von der Wand des Rectums und des Anus her kann man Muskelfibrillen nach den lateralen Seiten des Epiderms ziehen sehen.

Der Inhalt des Darmes besteht aus einer körnigen, roten Masse, in welcher im Anfangsteil noch gefärbte Stückchen, die Ueberreste von Kernen weißer Blutkörperchen, erkennbar sind. Am Ende des Darmes bildet der Inhalt eine diffuse, amorphe Substanz. Unverletzte rote Blutkörperchen habe ich bei keinem meiner Präparate vorfinden können, sogar keinen Schatten davon, so daß der Wurm nur destruierte Blutkörperchen aufzunehmen scheint.

Die Giftzellen. Beim frischen roten Wurme sieht man an der ventralen Seite in der vorderen Hälfte des Körpers einen hellgrauen Streifen, welcher beim durchsichtig gemachten Parasiten als eine trübe, begrenzte Substanz kenntlich bleibt. Er fängt am Ende des Schlundes an, und endet in halber Länge des Wurmes.

Dieser Streifen entspricht den beiden Giftzellen, von denen jede die Form eines länglichen Sackes hat und sich unter dem Darme oder seitlich davon befindet. Der größte Durchmesser ist nahe am geschlossenen Ende und erreicht etwa $^1/_6$ der Dicke des Wurmes. Ihre Ausführungsgänge vereinigen sich gegenüber dem dicksten Teile des Schlundes, und der gemeinschaftliche Ausführungsgang mündet in den Porus excretorius aus, welcher sich an der ventralen Seite des oralen Endes des Schlundhalses befindet. Auf dem Durchschnitt stellt sich heraus, daß die Wand aus einem dünnen, leicht färbbaren Häutchen besteht. Im dicksten Teil der Zelle ist ein großer Kern, im übrigen ist die Zelle vorherrschend mit einer strukturlosen, glänzenden Masse gefüllt, welche bei Hämatin-Eosinfärbung gleichmäßig rot wird und deshalb als acidophil zu betrachten ist. Das Erzeugnis dieser Giftzellen hat hauptsächlich auf das Blut eine koagulierende und zerstörende Wirkung, denn soweit man erforschen kann, verursacht es eine Blutgerinnung und Auflösung, so daß der Wurm das zerstörte Blut als Nahrung genießen kann. Einige untersuchte Würmer hatten ein kleines Stückchen Blutcoagulum im Mund; es waren hierin aber keine unverletzten roten oder weißen Blutkörperchen mehr erkennbar, die man dagegen in der Umgebung antraf. Auch im Inhalt des Darmes habe ich nie Blutscheiben angetroffen, wie schon oben erwähnt wurde.

Die Giftzellen sind am größten und deshalb am leichtesten zu untersuchen beim noch nicht ganz erwachsenen Wurme. In Individuen mit zahlreichen Eiern oder Spermionen werden die Giftzellen durch die Gonaden zur Seite gepreßt; sie haben eine verhältnismäßig geringere Größe und scheinen nicht mehr funktionsfähig zu sein.

Nephridium. Hauptsächlich bei Querdurchschnitten des Kopf- oder des Schwanzendes sieht man an der Stelle, wo sich beim Ascaris die Seitenlinien befinden, eine kleine Vertiefung in der Epidermis. Letztere besteht hier zum größten Teile nur aus der Cuticula und vom Syncytium ist wenig sichtbar. Die Bindegewebslamelle bildet an der Stelle eine bedeutende Höhlung, in welcher wiederum eine scheinbare Bindegewebslamelle einen kleinen Raum umschließt. Wahrscheinlich muß letzterer als Querschnitt des Nephridiums betrachtet werden, denn ich habe in Serienschnitten des Schwanz- und Kopfendes immer dieselbe Struktur angetroffen. Ich habe jedoch nicht die beiden Röhren sich beim Schlund vereinigen sehen, wie es für Ascaris beschrieben

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wird. Einen sehr kleinen Durchmesser haben die Röhren im mittleren Teile des mit Eiern oder Spermionen gefüllten Wurmes, etwa $^1/_4$ der Kanäle in der Nähe des Schlundes.

Nervensystem. Vom Nervensystem habe ich nur den Nervenring um den Halsteil des Schlundes gesehen. Mutmaßlich wird es noch mehrere Nervenfasern geben, aber das habe ich nicht untersucht.

Gonaden. Beim durchsichtig gemachten, nicht ganz erwachsenen Wurme sieht man bei geringer Vergrößerung in der Mitte um den Darm einige feine, gewundene Röhrchen, welche nach dem Schwanze zu auf eine kurze Strecke ventral unter dem Darme laufen, darauf wieder sich um denselben schlängeln und beim männlichen Wurme in ein Rohr an der ventralen Seite des Darmes in der Kloake und beim weiblichen Wurme mit zwei Röhren in der Vagina enden. Diese Röhren sind die männlichen und die weiblichen Geschlechtsorgane. Betrachtet man einen ganz entwickelten, also reifen männlichen Wurm, so ist vom Schlund bis zur Kloake nur ein Chaos der um den Darm gewundenen Röhrchen erkennbar, wovon ein Teil, der sich in der hinteren Hälfte des Wurmes befindet, wie eine trübe Substanz erscheint und beim frischen roten Wurme wie Fleckchen und Streifchen durch das dünne Epiderm hindurchscheint.

Schneidet man den frischen Wurm in einer physiologischen, lauen Kochsalzlösung auf, so ist es mit vieler Geduld und Behutsamkeit möglich, die ganze Gonade vom Darme abzuwinden. Man sieht zwei dünne, lange Röhren, jede ungefähr 8—10mal länger, als der ganze Wurm, deren distales Ende in ein gemeinschaftliches Rohr von einigen Millimeter Länge übergeht. Erstere sind die beiden langen Testikel und die noch längeren Vesiculae seminalis, während das gemeinschaftliche Rohr den Ductus ejaculatorius darstellt. Die dünne Wand der Testikel besteht nur aus einer dünnen, gleichmäßig färbbaren Membran. Diejenige der Vesicula seminalis ist ein wenig dicker. Die Wand des Ductus ejaculatorius besteht aus einer Zellenreihe, welche an der Außenseite durch eine dünne Bindegewebslamelle bedeckt ist.

In den Testikeln befindet sich die Keimzone, von welcher die Urgenitalzellen herrühren. Diese Zellen teilen sich und werden dann als Spermogonien bezeichnet, welche durch die Rhachis zusammengehalten werden. Sie treten in die Wachstumszone ein, um sich zu Mutter- und Tochtersamen zu entwickeln. Aus denselben entsteht der junge Same, welcher in die Vesicula seminalis als rundes Gebilde mit einer großen Zahl Kernfäden gelangt. Die runde Form geht allmählich in eine abgestumpft-kegelförmige über, indem die Kernfäden sich über das Sarct verbreiten, so daß bei Färbung das ganze Sarct gleichmäßig intensiv gefärbt ist und nur ein kleiner Kern mit Kernzone übrig bleibt. Um das Protoplasma erkennt man noch eine dünne, lichtbrechende Membran. Diese Körperchen werden Spermionen genannt. Sie erreichen am Ende des Ductus ejaculatorius eine Länge von 0,07 mm und eine Dicke von 0,04 mm. Mutmaßlich gelangen sie, wie beim Ascaris, erst zum vollen Wachstum, wenn sie beim weiblichen Wurme in den Uterus oder die Eileiter übergetreten sind.

Es gibt zwei Spicula, welche 1,2 mm lang und 0,04 mm breit sind, eine schwach gebogene Gestalt und an der Spitze ein Häkchen haben. Die Häkchen sind gegeneinander gebogen. Sie befinden sich im Wurme dorsal über dem Darme und bilden zusammen die Umrisse des Buchstabens V. Weil sie aber durch eine einzige Oeffnung in die Kloake

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ausmünden, so liegen sie, wenn sie ausgestreckt werden, aneinander, und dies hat vielleicht Diesing (1, 2, 3) veranlaßt, dem Wurme nur ein Spiculum zuzuschreiben (Fig. 5).

Jedes Spiculum liegt in einer Scheide, die durch eine Fortsetzung des Epidermis gebildet wird. Es kommen an derselben eine große Zahl feiner Querstreifen vor, so daß die Zeichnung an eine Vogelfeder erinnert. Magelhaes vermutet, daß es Cilien sind, aber auf dem Längsdurchschnitt ist ersichtlich, daß die Chitinschicht des Spiculums kleine Rippen trägt. Auf dem Querdurchschnitte stellt sich heraus, daß das Spiculum aus einem chitinösen, hohlen Rohre besteht, an welchem ein Flügel befestigt ist, dessen Länge dem Durchmesser des Zylinders gleichkommt und dessen Spitzen einander zugewandt sind. Im Innern des Zylinders sind noch etwa vier Zellenreihen erkennbar. Die um die Kloake befindliche Bursa hat 6 Lappen, welche durch eine dünne Membran miteinander verbunden sind und eine symmetrische Lage haben. Die beiden dorsalen sind die kleinsten, die beiden lateralen die größten. Die Spitze der lateralen Lappen teilt sich in 3 kleinere Lappen, die der ventralen in 2 Läppchen, indem bei den dorsalen nur eine Rippe erkennbar ist.

Wie die männliche, so besteht die weibliche Gonade aus 2 langen, dünnen Röhren, welche in die Vagina ausmünden. Jedes Rohr, welches beim völlig erwachsenen weiblichen Wurme 8—10mal die Länge des Wurmes erreichen kann, ist in Ovarium, Eileiter und Uterus zu unterscheiden. Letzterer weist den größten Durchmesser auf.

Die Struktur der Wand des Ovariums und des Oviducts ist dieselbe wie die des Testikels und des Vesiculum seminalis. Die Wand des Uterus hat eine mehr komplizierte Zusammensetzung, als die des Ductus ejaculatorius und ähnelt mehr derjenigen der Darmwand. Man erkennt einen das Lumen begrenzenden Stäbchensaum, welcher ziemlich schmal ist und sich auf einen tief gefärbten Limitans stützt. An der Außenseite des letzteren trifft man eine Zellschicht mit mittelständigen Kernen an, welche wiederum durch eine dünne Schicht aus Bindegewebe begrenzt wird.

Die Uteri münden seitlich vom Fundus in die birnenförmige Vagina aus. Die Innenseite dieser ist ausgekleidet mit einer Fortsetzung der Epidermis. Bei gefärbten Präparaten sind das tiefgefärbte Syncytium und die darauf gelagerte dünne Chitinschicht gut erkennbar.

Bei richtigen Serienschnitten kann man die Keimzone eines Ovariums treffen, welche wie ein Konglomerat kleiner Zellen mit großen Kernen aussieht. Die Kongenitalzellen entstammen diesen Zellen, und durch Teilung entstehen hier die Mutter- und Tochtereier. Diese haben in der sogenannten Reifungszone eine radiale Lage an den Ausläufern der Rhachis. Demzufolge haben sie eine keilförmige Gestalt, deren breitere Basis nach der Wand gerichtet ist. Der große Kern liegt ziemlich in der Mitte. Im Protoplasma der Eier sind zahlreiche Vakuolen erkennbar. Aus den Tochtereiern wachsen die wirklichen Eier, welche, im Eileiter angelangt, eine runde Form annehmen. Wie bei Ascaris werden sie vermutlich hier befruchtet, denn man sieht, wie das Ei sich in dem Uterus teilt, und es setzt sich eine unbestimmte, breite Hülle um dieselbe an. Diese wird schmäler und ihre Struktur wird fester; demzufolge ist die Hülle lichtbrechend und scharf begrenzt, wenn das Ei in der Vagina angekommen ist.

Das reife Ei hat eine glatte Wand, eine elliptische Gestalt und ist

Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

etwa 0,1 mm lang und 0,05 mm breit. Der Dotter hat sich meistens in 4 oder 8 Zellen geteilt. Nie habe ich in dem Uterus oder der Vagina ein Ei angetroffen, in welchem schon ein Rhabdit sich gebildet hatte; demzufolge läßt sich daraus schließen, daß der Wurm ovipar ist.

Nach meiner Meinung muß man auch die beiden seitlich und nahe beim Schwanzende befindlichen Anhängsel, welche schon bei der Beschreibung des Aeußeren erwähnt worden sind, zu den Geschlechtsorganen rechnen. Während sie beim noch nicht befruchteten weiblichen Wurme fehlen, oder kaum angedeutet sind, haben sie bei dem mit Eiern stark gefüllten Parasiten einen Durchmesser von 0,2 mm. Diese Tatsache und auch die Stelle, an der sie sich befinden, begründen meine Vermutung, daß sie bei der Kopulation einen Zweck erfüllen. Im Querschnitt stellt sich heraus, daß sie durch eine Ausstülpung des Epiderms gebildet werden, innerhalb welcher noch einige Bindegewebslamellen erkennbar sind.

Entwickelung.

Wenn die Umgebung günstige Verhältnisse darbietet, so kommt das entleerte Ei bald zur Entwickelung. Ich habe versucht, diese experimentell auf Lehm, der mit ein wenig Eier enthaltendem Urin angefeuchtet war, zu bewerkstelligen. Der schon geteilte Dotter teilt sich noch wiederholt, so daß die Maulbeergestalt entsteht. Es folgt die Bildung der Rhabditis. Man sieht, wie sich der Kopf zuerst differenziert, und allmählich entwickelt sich aus der undurchsichtigen Masse die Rhabditis, die, wie bei anderen Strongyliden, mehrfach verschlungen in der Eischale liegt. Nach etwa 5 Tagen springt die Eischale auf, die Rhabditis wird frei und erreicht jetzt eine Länge von etwa 0,4 mm. Die Ortsveränderung ist sehr langsam, hauptsächlich macht der Schwanz eine hin- und hergehende Bewegung. Der Oesophagus und der Darm sind schon da. Das Kopfende ist abgeflacht und der Schwanz endet spitzig. Im Oesophagus ist eine stark lichtbrechende, chitinöse Membran erkennbar. Der Anus liegt nahe beim Schwanzende. Die Rhabditis wächst schnell und fängt nach einigen Tagen an, sich zu häuten. Man sieht, wie innerhalb der alten Haut eine neue sich bildet, die sich ganz von der alten löst, so daß man die Rhabditis frei in ihrer alten Haut kann liegen sehen. Diese zerreißt, und jetzt entdeckt man, daß die Rhabditis um die Mundöffnung 6 feine Spitzen an der Stelle bekommen hat, wo später die Papillen wachsen werden. Der Oesophagus ist schon gut ausgebildet und nimmt etwa $^1/_8$ der ganzen Wurmlänge ein. Der Schwanz ist sehr spitz geblieben. Der Wurm bewegt sich im Wasser schnell. Beim Experiment kann man kein weiteres Wachstum mehr verfolgen. Nach 10 bis 14 Tagen bewegen sich die Rhabditen nicht mehr, sondern bleiben ruhig liegen.

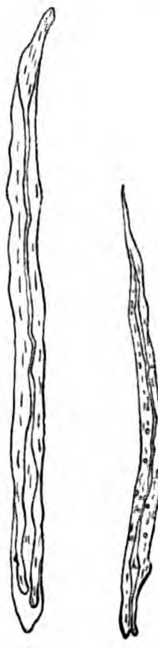


Fig. 7. Rhabditen. *a* eine aus dem Ei entschlüpfte Rhabditis, *b* eine 10 Tage alte Rhabditis.

Zur weiteren Entwickelung müssen sie in ihren Wirt, das Schwein, gelangen. Wie sich die Verwandlung der Rhabditis zur Larve gestaltet, habe ich nicht genau feststellen können, jedoch habe ich mehrere Larven in verschiedenen Größen von einigen Millimetern bis einigen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zentimetern Länge gefunden. Während ihres Wachstums häuten sich die Larven anscheinend öfters, denn an ihrer Entwickelungsstelle, den Thrombi der Vena porta, kann man zahlreiche leere Häutchen antreffen. Während die Larve wächst, wird der Darm länger, dieser lag bei der Rhabditis gestreckt, es bilden sich jedoch allmählich Windungen aus, so daß er bei der erwachsenen Larve einer Schraubenlinie ähnelt, deren Gänge aber nicht so nahe aneinander liegen, wie beim erwachsenen Wurme. Der Oesophagus wächst wenig; er erreicht bei der Rhabditis etwa $^1/_3$, bei der

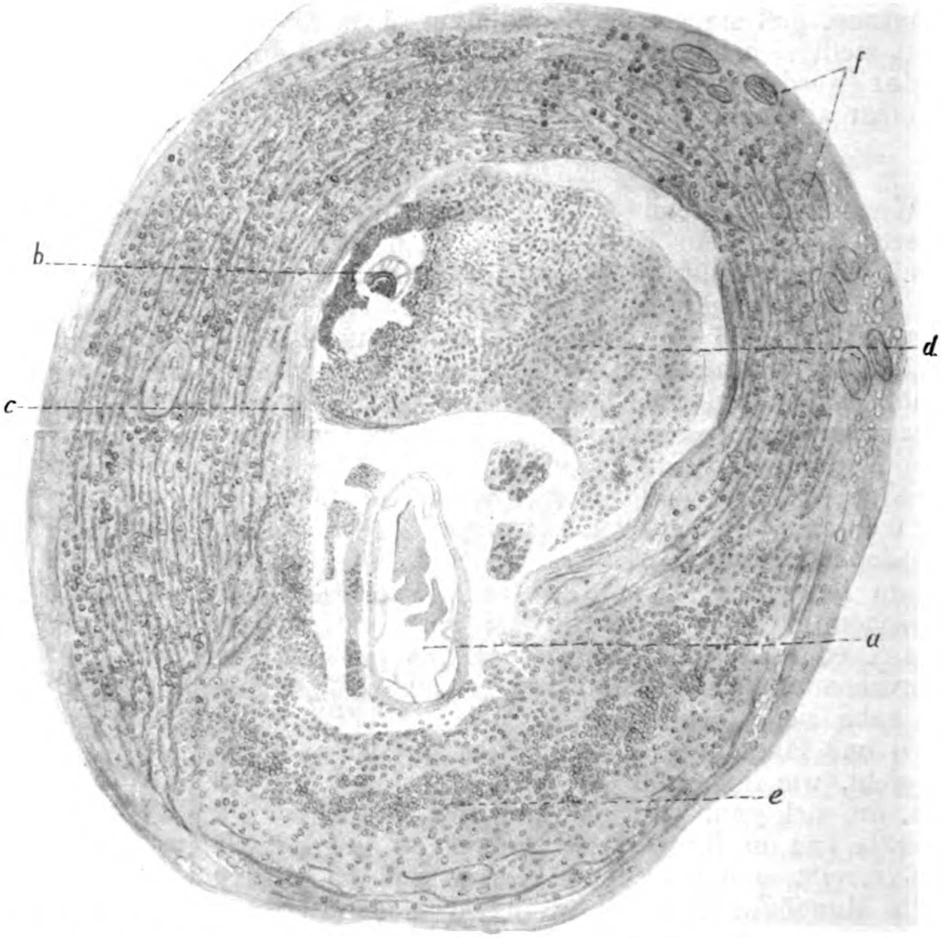


Fig. 8. Querschnitt eines Leberastes der Vena porta. Der Larvenkörper liegt in der verdickten infiltrierten Venenwand und der Kopf in dem zirkulierenden Blute. *a* Schnitt durch den Larvenkörper, *b* Larvenkopf, *c* übriggebliebene elastische Faser, *d* Thrombus, *e* infiltrierte Venenwand, *f* organisierte Vasa vasori.

erwachsenen Larve $^1/_{2,5}$ der ganzen Körperlänge. Die Chitinwand der Mundhöhle entsteht früh, schon bei Larven von einigen Millimetern. Man sieht, wie bei der weiblichen Larve kurz vor dem Anus eine Verdickung des Epiderms sich bildet, diese vergrößert sich nach innen hin, und daraus entwickelt sich die Vagina. Der Schwanz bleibt bei der weiblichen Larve stets spitzig. Die erwachsene Larve hat einen längeren Schnabel als der erwachsene Wurm, es ist demzufolge der Schnabel als ein Ueberrest des Larvenzustandes zu betrachten. Bei der männlichen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Larve fällt der Schwanz nahe bei der Stelle, wo der Anus liegt, bald ab. Zu gleicher Zeit entsteht in der Nähe ein dunkler Fleck, aus welchem später die Spicula gebildet werden. In der Mitte der Larve sieht man, wie die Gonaden wie dünne Röhren anfangen, welche sich immer mehr um den Darm schlängeln und die Kloake oder Vagina erreichen. Sie treten noch nicht in Tätigkeit; bei der erwachsenen Larve sind keine Eier oder Spermionen vorhanden.

Die beim erwachsenen weiblichen Wurme vorhandenen, nahe beim Schwanz befindlichen, birnenförmigen Anhängsel sind bei der weiblichen Larve nicht erkennbar.

Die Größen der beiden Geschlechter sind verschieden; die erwachsene weibliche Larve ist ungefähr 25 mm lang und 1,5 mm dick, die erwachsene männliche 20 mm lang und 1,2 mm dick.

Nomenklatur.

Der hier beschriebene Wurm besitzt die Merkmale der Strongyliden; er ist rund, mit 6 Papillen im Umkreis der Mundöffnung; das Männchen hat zwei Spicula und eine Bursa.

Diesing (1 u. 2) glaubte, beim Männchen nur ein Spiculum zu sehen. Wegen dieser Besonderheit trennte er ihn von den gewöhnlichen Strongylidae, und bildete für diesen Wurm die Unterfamilie Stephanurus, und nannte die Species Stephanurus dentatus.

Verrill (12), Magelhaes (18), Taylor (19) und ich haben festgestellt, daß das Männchen zwei Spicula besitzt; demzufolge besteht, wie Railliet (14) ganz richtig bemerkt, für die Unterfamilie Stephanurus keine Berechtigung mehr.

Nach der charakteristischen Struktur der Mundhöhle würde der Wurm zu der Unterfamilie der Sclerostoma gehören, und deshalb ist der von Verrill (12) gegebene Namen Sclerostoma pinguicola ganz richtig.

Weil man in letzterer Zeit auch die Unterfamilie Sclerostoma fallen läßt und die Würmer, welche dazu gehörten, der Hauptfamilie zuteilt, ist der beste Namen für den beschriebenen Wurm: Strongylus pinguicola.

Ueber die Fundstelle des Wurmes.

Alle Schriftsteller erwähnen nur das zahme Schwein als Wirt.

Natterer (1) fand den Wurm im Fette, welches die Nieren umhüllt, encystiert. In den erbsen- bis bohnengroßen Cysten befanden sich meistens ein Paar, zuweilen ein einziger oder eine größere Zahl von Würmern.

W. Morris (13) und Louise Taylor (9) erwähnen dasselbe. Die Cysten enthielten außer den Würmern, und zwar einen männlichen und einen weiblichen Wurm, eine graue Flüssigkeit, worin sich Tausende von Eiern befanden.

J. C. White (11) fand im Nierenfette eine feste Masse von der Größe der Faust eines Mannes, in welcher mehrere Kanäle sich befanden, und jeder führte zu einer besonderen Cyste. In jeder dieser Cysten lag ein männlicher und ein weiblicher Wurm, welche von Eiter umgeben waren. White meint, daß der Wurm in das Nierenfett gelangt, indem er sich in Embryonalgestalt durch die Wand der Blutgefäße hinbohrt.

Fletcher hat den Wurm in verschiedenen Organen angetroffen, in der Leber, in den Lungen, in den Nieren, im Nierenfett, in der Vena

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

porta, sogar in der Vena cava. Jedoch sah er immer nur den erwachsenen Wurm. Er vermutete demzufolge, daß die Rhabditis und die Larve sich in einem anderen Wirte entwickelten. Im Nierenbecken und im Urin traf er die Eier an.

Dean (22) erwähnt, daß er den Wurm in der Wand des ersten Teiles der Harnleiter, auch in anderen Organen, zuweilen in der Milz angetroffen hat. Er fand auch Eier im desquamierten Nierenbecken und im Urin. A. Lutz (17) erwähnt, daß in Südamerika der Wurm in Eiter enthaltenden Cysten im Nierenfette, aber auch in der Niere vorkomme. Morae Barros teilt Magelhaes (18) mit, daß der Wurm im Nierengewebe auftrete; er mußte, um den Wurm zu finden, Schnitte nach verschiedenen Richtungen machen. Somit kommt der Wurm nicht nur im Nierenbecken, sondern auch im Nierengewebe vor. Dinwiddie (23) und Th. Smith (24) erwähnen, daß der Wurm in der Leber vorkomme, wo er in Räumen liege, die mit Eiter angefüllt sind; der Wurm ist hier oft abgestorben. Leuckart (25) fand die Eier im Nierenfett, wo sie sich entwickelten. Der erwachsene Wurm erreiche das Nierenbecken durch selbst gebohrte Gänge.

Auf Java und Sumatra tritt der erwachsene Wurm im Abdominal- und Nierenfett, in den Nieren und in der Wand der Harnleiter auf. Im Abdominal- und Nierenfett kann man unter der Serosa weiße, einige Millimeter breite Streifen erkennen, deren Ende eine feste, elastische Wulst von der Größe einer Erbse bis zu der einer Bohne darstellt. Diese weißen Streifen entsprechen den vom Wurme gebohrten Gängen. Die Wulst ist die Cyste, in welcher der erwachsene und befruchtete Wurm meistens paarweise vorkommt. Einige wenige Male habe ich den Wurm zusammengerollt, frei im Fett liegend, angetroffen, ohne daß er eingekapselt war. Der Befund bestand dann in einem dunkelroten, undurchsichtigen, weichen Streifen oder Herd, überzogen von der getrübten Serosa. Beim Einschneiden trat eine blutartige, gallertartige Substanz hervor, und es befand sich ein Wurmpaar von der Größe und Dicke erwachsener Larven darin. Meistens findet man den Wurm völlig encystiert. Die Kapsel erkennt man selten an der Farbe. Sie ist von Fettgewebe umgeben, aber sie läßt sich leicht abtasten. Die Wand der Kapsel besteht aus Bindegewebe von einigen Millimeter Dicke. Die Außenfläche ist fest mit dem umliegenden Fettgewebe verwachsen. Die Innenseite ist glatt, feucht und glänzend. Die beiden Würmer liegen fest umeinander geschlängelt, indem die Wand der Kapsel sie überdies noch nahe zusammenhält.

Beide Würmer haben eine rote Farbe, aber die gefüllten Geschlechtsteile erscheinen durch die dünne, gespannte Cuticula hindurch als weiße Streifen und Flecke. Der von den Würmern freigelassene Raum enthält überdies eine graue Flüssigkeit, die oberflächlich betrachtet, dem Eiter ähnlich sieht. Bei mikroskopischer Untersuchung stellt sich heraus, daß die Farbe durch zahlreiche Eier und den Eiern schon entschlüpfte Rhabditen verursacht wird, welche in der serösen Flüssigkeit herumschwimmen. In letzterer kann man auch noch einige weiße Blutkörperchen antreffen.

Fletcher (15), Morris (13) und Lutz (17) haben mitgeteilt, daß die Würmer im Eiter schwimmen, aber ich habe diese Tatsache nie bestätigen können. Wäre dies der Fall, so würden infolge der Entzündung gelegentlich einige Kapseln vergrößert und sehr gespannt sein, und es würde durch die Reizung der von den Bakterien erzeugten Toxine die

Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Wand der Kapsel sich hier und da ein wenig verdickt haben. Ueberdies habe ich den Inhalt einiger Kapseln bakteriologisch geprüft, aber durch Aussaat keine Kolonienbildung auf dem Nährboden erzielt. Zwar habe ich gefunden, daß abgestorbene Würmer verhärtet und verkalkt waren, und dann lag die geschrumpfte Wand der Kapsel eng dem sich steinig anfühlenden Wurm an.

Wenn man die Wand der Kapsel anschneidet, so verletzt man meistens auch eines der Wurmindividuen, die mit dem Darme und den überladenen Geschlechtsorganen angefüllt sind. Sofort wird die Schnittfläche mit einer grauen Masse bedeckt, in welcher man bräunlichrote Fäden erkennt, welche häufig wie gewundene Drähte von der Schnittfläche herunterhängen und Stücke des angeschnittenen Darmes darstellen.

Die Zahl der Kapseln ist sehr verschieden. Sie beschränkt sich möglicherweise auf einige, etwa 10, aber es kommen auch bis 100 im Mesenterium vor. Zuweilen sind sie isoliert, aber sie bilden auch öfters ein Konglomerat, welches sich wie ein weicher, elastischer Knoten anfühlt, überzogen von der unregelmäßig verdickten Serosa und über die Oberfläche des Mesenteriums hervorragend. Man findet sie immer in der Umgebung der Vena porta der Nieren und Harnleiter, nie in der Nähe des Darmes.

Die zweite Stelle, an der der erwachsene Wurm viel angetroffen wird, ist die Niere. Es kommt vor, daß man den Wurm in einem mit der Vena renalis parallel verlaufenden Bindegewebskanal findet, den Kopf nach dem Nierengewebe gerichtet.

Meistens trifft man ihn im Nierenbecken zu zweien an, eingekapselt in Bindegewebe, welches sich zwischen dem Nierenparenchym und der Wand des Nierenbeckens befindet. Die Kapsel kann zwar abgeschlossen sein, aber meistens hat sie eine kleine Oeffnung, welche durch die Wand des Nierenbeckens hinreicht und in das Nierenbecken mündet.

Ein Teil des Wurmes, entweder das Kopf- oder das Schwanzende, kann durch die Oeffnung in das Nierenbecken hineinragen.

Die Zahl der Kapseln kann sehr verschieden sein, ist aber selten mehr als 4.

In seltenen Fällen habe ich den Wurm frei im Nierenbecken vorgefunden, aber dann sah man in der Wand doch Spuren der vom Wurme verursachten Zerstörung, während das Nierenparenchym noch ziemlich gut erhalten war. Nie habe ich feststellen können, daß letzteres besonders angegriffen war. Der Wurm hatte somit darin seinen Sitz nicht gehabt.

Der dritte Aufenthalt des erwachsenen Wurmes sind die Harnleiter. In der oralen Hälfte trifft man die Wülste in der Wand in der Größe einer Erbse an, in welchen der Wurm zu zweien verschlungen liegt. Gerade wie im Nierenbecken findet man dann und wann ein Loch in der Parasitenkapsel, das eine Verbindung mit dem Lumen des Ureters darstellt. Es kommt auch vor, daß man das Kopf- oder das Schwanzende eines Wurmes in das Lumen des Harnleiters hineinragen sieht.

Die Larve entwickelt sich in der Vena porta, in den Ausmündungen der zuführenden Aeste dieser Vene und in ihren großen Zweigen in der Leber. An diesen Stellen habe ich die meisten großen Exemplare gefunden. In seltenen Fällen habe ich eine Larve in der Vena cava, wo diese an die Leber grenzt, angetroffen, aber dies war doch eine große Seltenheit. Die Larve findet man in verschiedenen Größen, von dem Bruchteile eines Millimeters bis zur Länge der erwachsenen Larve in

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einem Thrombus. Sie liegt in demselben zusammengerollt, indem das Kopfende in einen Kanal ragt, durch den noch Blut fließt.

Man trifft die Larve ebensowohl in dem fortgesetzten Thrombus, welcher in der Mitte der Ader liegt, als in den wandständigen Blutcoagula, welche der Wand der angegriffenen Gefäße adhärieren. Es können in den Thromben bis 100 und mehr Larven angetroffen werden. Scheinbar leben sie ganz unabhängig voneinander, denn man sieht nie, wie bei erwachsenen Würmern, daß eine männliche und eine weibliche Larve miteinander verschlungen sind. Auch ist auffällig, daß in der Vena porta die weiblichen Larven viel zahlreicher vorkommen als die männlichen.

Viele junge Larven geraten in die Leber. Es scheint, daß sie da nicht am richtigen Orte sind, denn man kann nur selten in einem Stück angegriffener Leber noch Larven vorfinden. In dem Lebergewebe sterben sie bald, und verwandeln sich in eine amorphe Masse. Die junge Larve kommt auch gelegentlich in anderen Organen, hauptsächlich in den Lungen und der Milz, vor, aber sie entwickelt sich da nicht. Sie stirbt bald und geht noch schneller als im Lebergewebe in eine amorphe Masse über.

Das Ei und öfters auch die daraus entwickelte Rhabditis trifft man im Urin und in den Organen, welche zur Entfernung dieses Sekretes dienen, an. Zuweilen findet man eine große Zahl Eier und Rhabditen im Fundus der Blase.

Ueber den Uebertritt des Wurmes in seinen Wirt.

Die angeführten Schriftsteller vertreten die Ansicht, daß die Eier den Wirt nicht verlassen, vielmehr darin zu der Rhabditis und erwachsenen Wurm auswachsen. Das Larvenstadium übersehen sie.

Im Gegensatz hierzu nehme ich folgenden Entwickelungsgang an: Die erwachsenen weiblichen Würmer, welche mit Eiern angefüllt sind, befinden sich beim Schweine in Kapseln, die öfters mit dem Lumen des Nierenbeckens oder Harnleiters in Verbindung stehen. Die Eier werden mit dem Urin durch Harnblase und Urethra aus dem Körper des Wirtes entfernt. Sie müssen dann in eine Umgebung gelangen, welche für ihre Entwickelung günstig ist, und das ist ein feuchter Boden, am besten eine Art dicker Schlamm in kleinen Sümpfen. Bedingung der Fortentwickelung ist eine Temperatur von etwa 27° C. Die Rhabditis, die in geeigneten Verhältnissen sich in etwa 10 Tagen entwickelt, gelangt mit der Nahrung oder mit dem Trinkwasser in den Verdauungskanal des Schweines, dringt durch die Wand des Magens oder des Darmes in die kleinen Venen, und gelangt auf diese Weise in die Vena porta, wo sie sich zur Larve entwickelt.

Unter Berücksichtigung von Versuchen, welche in letzteren Jahren mit Rhabditen der Anchylostoma von Looss (26), Schüffner (27), von Cuille (28) und anderen ausgeführt sind, und den vor einigen Monaten veröffentlichten Versuchen von Katsurada und Hashegawa (29) mit Rhabditen des Schistosomum japonicum, besteht die Möglichkeit, daß auch die Rhabditis von Strongylus pinguicola sich durch die Haut einbohren könnte, so in die venösen kleinen Blutgefäße gelangte und mit dem Blutstrome weiter fortgeführt würde.

Nachdem die Rhabditis in das Herz gelangt ist, muß sie zuerst durch die Lungenkapillaren gehen. Hier schon bleiben die zu großen Rhabditen zurück, welche durch neugebildetes Gewebe umgeben werden, absterben und öfters resorbiert werden.

Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Von den mit dem arteriellen Blute kreisenden Rhabditen wachsen nur diejenigen aus, welche in die Wand der Vena porta gelangen; die übrigen erreicht dasselbe Schicksal, wie die in den Lungen zurückgebliebenen. Die in der Wand der Vena porta angekommenen Tiere wachsen schnell, bohren sich allmählich durch die Gefäßwand in das Lumen der Vena, und werden von einem Thrombus umschlossen. Nach einigen Häutungen sind die Geschöpfe geschlechtsreif.

Es scheint, daß für die erwachsenen Tiere der Thrombus in der Vena porta kein passender Aufenthalt ist. Sie verlassen denselben, und das Nierenbecken ist das Ziel ihrer Reise. Die erwachsene Larve kommt auf eine mir noch unbekannte Weise aus dem Thrombus der Vena porta in das Nierenpolster und wandert weiter nach dem Nierenbecken. In dem Fette um die Pfortader scheint die Begattung stattzufinden, denn man findet an dieser Stelle erwachsene, aber unbefruchtete weibliche Würmer, während dieselben im Nierenfette und Nierenbecken stets völlig erwachsen und mit Eiern gefüllt sind. Wird die Prädilektionsstelle nicht erreicht, so rollen sich die erwachsenen Würmer zu zweien zusammen, werden eingekapselt und sterben zum Schluß ab.

Geht der Wurm an seinem Ziel vorbei, so kann er sich noch in der Wand der oralen Hälfte der Harnleiter einkapseln, und es besteht hier noch die Möglichkeit, daß die Eier den Wirt verlassen. Man findet öfters einen aus Bindegewebe gebildeten und mit der Vena renalis parallel verlaufenden Kanal im Nierenfett bis in die Adventitia der Nierenbeckenwand, durch den der Wurm sich vermutlich gebohrt hat.

Nur der Wurm, der in das Nierenbecken oder in die Wand eines Harnleiters gelangt ist, erreicht das normale Ziel. Diejenigen, welche im Nierenfett eingekapselt liegen, sind als verirrt oder unterwegs zurückgeblieben zu betrachten, denn es besteht keine Möglichkeit, daß die von ihnen erzeugten Eier den Körper des Wirtes verlassen.

Dies wird durch den Umstand bestätigt, daß sich in dem flüssigen Inhalt der Kapseln im Fette außer Eiern, auch eine große Zahl Rhabditen befinden. Die erste Entwickelung der Eier im abgeschlossenen Raume ist möglich, aber für die Rhabditen scheint es erforderlich zu sein, einige Zeit außerhalb des Körpers ihres Wirtes zu verbringen. Einen Beweis dafür bildet die Tatsache, daß in den Kapseln, welche mit dem Lumen der Harnleiter oder des Nierenbeckens in Verbindung stehen, zwar Eier, aber keine Rhabditen sich vorfinden.

Für den von mir vermuteten Entwickelungsgang kann ich folgende Gründe beibringen:

Die Bildung vom Ei zu der Rhabditis kann im Laboratorium beobachtet werden. Ich nahm als Nährboden Schlamm, Louise Taylor (19) nahm dazu Wasser. Einige Male habe ich in der Bauchgegend bei geschlachteten Schweinen im Unterhautgewebe neben den Mammae rosarote und feuchte Infiltrationsflecke vorgefunden, über denen die Haut unverletzt war. Die Krankheitserscheinung schien nicht ihr Entstehen einer Scheuerung oder einer Quetschung zu verdanken. Bei mikroskopischer Untersuchung war eine Infiltration erkennbar, und es konnten auch kleine Hämorrhagien nachgewiesen werden. In einigen Querschnitten gewahrte ich Gänge, in welchen sich Stückchen eines Wurmes vorfanden, und bei Serienschnitten stellte es sich heraus, daß es Teilstücke einer Rhabdite waren.

Die Invasion durch den Strongylus pinguicola ist auch stark abhängig von der Haltung der Schweine. Auf Java und Sumatra herrscht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

öfters die Gewohnheit ein Stück Land zu umzäunen, höchstens einen kleinen Schuppen zu bauen und darin Schweine zu halten. Man ist für Entwässerung nicht besorgt, und weil mehrere solcher Pferche oft sehr nahe nebeneinander angelegt sind oder sogar aneinander grenzen, so sind die Grundstücke durch die häufigen Regenschauer in einen großen Sumpf verwandelt.

An einigen Orten, z. B. in der Hauptstadt Priaman auf Sumatra, verwendet man mehr Sorgfalt auf die Errichtung der Ställe. Diese haben einen Fußboden aus Latten, welcher auf Pfählen ruht und 1 m oder mehr über der Erde liegt. Dieser Fußboden ist immer trocken, denn die Latten sind so weit voneinander entfernt, daß die Kotklumpen leicht durch die Spalten hindurchfallen.

Nun ist es auffallend, daß bei der ersten Art der Haltung alle Schweine infiziert sind, während bei der zweiten dies selten der Fall ist. Die chinesischen Schlächter wissen dies genau, denn sie bezahlen mehr für Schweine, welche in hochgebauten Ställen gemästet wurden, als für solche, welche stets auf dem flachen Erdboden verblieben und auf ihren Fäkalien aufwuchsen.

Die Temperatur ist in den meisten Orten auf Java und Sumatra durchschnittlich 27° C. Die Entwickelung der Eier wird dadurch gefördert. Mir ist es aufgefallen, daß in den heißen Küstenorten die Schweine mehr infiziert waren, als auf den Bergabhängen, in kühlerem Klima.

Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Die Pfortader: In der Vena porta des Schweines erzeugt die Larve des Strongylus pinguicola ungefähr die nämlichen Veränderungen, wie die Larve des Strongylus armatus in den Arteria ileocoeco-colica des Pferdes.

Zuerst sieht man die junge Larve in einem kleinen Blutgefäß, welches sich in der Adventitia der Pfortader befindet, somit in einem Vas vasorum. Sie wächst an dieser Stelle, erzeugt einen Thrombus und verstopft das Blutgefäß. Infolgedessen bildet sich um das Blutgefäß eine Entzündung; es treten Wanderzellen aus und die Umgebung wird infiltriert. Die bei der Larve bald ausgebildeten Giftzellen erzeugen eine Ausscheidung, welche einen reizenden, toxischen Einfluß auf das Gewebe auszuüben scheint, denn die Entzündung verbreitet sich außerordentlich weit.

Die dünne Media der Vena porta wird bald in den Prozeß einbezogen und darauf die Intima. Diese verliert ihren Glanz und wird matt. Es haften weiße Blutkörperchen und Plättchen darauf, dann tritt die Fibrinablagerung ein, welche die verschiedenen Blutbestandteile einschließt, und es wird ein geschichteter Thrombus gebildet.

Infolge ungenügender Ernährung und der wahrscheinlichen Wirkung des Sekretes der Giftzellen sterben die Media und die Intima bald ab; es bildet sich hierauf ein Geschwür, in dessen Grund sich ein Teil oder die ganze Larve befindet.

Die Larve, welche schnell wächst, hat bald eine größere Länge als der Thrombus; sie ragt mit dem Kopfende in den Blutstrom und liegt im übrigen zusammengerollt im Thrombus. Das Granulationsgewebe um den Wurm drängt den Parasiten und das nekrotische Gewebe in das Lumen der Vena porta. Die Larve fördert dieses Fortschieben. Sie ist länger und dicker geworden, und findet mit der Zeit nur im Lumen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Vena porta den erforderlichen Platz. Wenn sie als Larve ausgewachsen ist, so wandert sie aus. Diesen Vorgang habe ich nicht beobachten können.

Die entzündete Stelle, wo die Larve sich zuerst befand, geht in regressive Metamorphose über. In das Granulationsgewebe gelangen Fibroblasten und bilden Bindegewebe. Die Intima, Media und teilweise auch die Adventitia werden durch Narbengewebe ersetzt, das immer mehr schrumpft.

Wenn sich nur eine einzige Larve in der Pfortader entwickeln würde, so bliebe in der Wand nur eine sternartige Narbe zurück mit wenigen oder keinen Nachteilen. Aber die Invasion ist meistens eine mehrfache durch Rhabditen, und die nachlässige Art der Schweinehaltung gibt Gelegenheit zu fortwährenden Neuinfektionen. Infolgedessen befindet sich die Wand der Vena porta im chronischen Entzündungszustande mit akuten Exazerbationen.

Die Wand der Vene wird hart. Durch zahlreiche Invasionen und die dadurch erzeugten Infiltrationen und Bindegewebswucherungen ist die Dicke der Intima ungleichmäßig geworden; an einigen Stellen hat sie sich verdickt, an anderen verdünnt, oder sie ist auch ganz verschwunden.

Sie ist nicht eben und glatt, sondern rauh, mit Falten und Vertiefungen, in welchen man Blutcoagula mit Larven antreffen kann. Die festen Massen können beim Durchschnitt rote, feuchte Flecken aufweisen, die als Stellen neuer Infektionen zu gelten haben.

Von der Media ist überhaupt nichts mehr erkennbar.

Die Dicke der Adventitia hat stark zugenommen, und sie kann von der Intima nicht mehr unterschieden werden. Sie ist ebenfalls hart und fest, hat eine gelblich-weiße Farbe und läßt sich schwer schneiden. Auf der Schnittfläche sieht man hellrote, feuchte Stellen als Merkmale der Ankunft junger Larven in kleinsten Blutgefäßen.

Die ganze Pfortader ist sehr stark verdickt; sie kann den Querschnitt eines Handgelenkes haben. Beim Durchschnitte stellt sich heraus, daß fast kein Lumen mehr besteht; man sieht einige mit Coagula gefüllte Blutgefäße mittlerer Größe und eine große Zahl kleinerer Gefäße. Der ganze oder derjenige Teil des Thrombus, in welchem die Larve sich befindet, kann sich bei der Erweichung ablösen. Diese Embolie kommt entweder allein oder mit der Larve in das Lumen der Pfortader. Es ist möglich, daß sie da aufgehalten bleibt, oder, wenn sie kleiner ist, in die Verzweigungen der Pfortader gelangt. Jedenfalls veranlaßt sie Thrombenbildung, welche sich weit in die Verzweigungen der Vene ausdehnen kann. Dieser Thrombus kann ebenfalls erweichen, aber meistens organisiert er sich; es stellt sich also Bindegewebsbildung und Gefäßwucherung ein. In die gebildeten Gefäße können wiederum Invasionen von Larven stattfinden, und weil fast keine Gelegenheit vorliegt, daß die Larve an dieser Stelle in das Lumen der Vena porta gelangt, ist die Folge, daß um die Larve eine Bindegewebskapsel gebildet wird, deren Wand auffällig dick ist. Die Larve stirbt und die Substanz wird nekrotisch gelockert.

Die Larveninvasion findet vorwiegend statt in den Teil der Vena porta von der Stelle, wo die Vena gastroduodenalis in das Hauptgefäß mündet, bis zu den Verzweigungen in die Leber. Der Teil der Pfortader, welcher kaudal davon liegt, und ebenso die Venae, welche in sie ausmünden, befinden sich durch Stauung unter außergewöhnlichem Druck,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

was Anlaß gibt, daß die Wand sich verdickt. Dementsprechend sieht man, daß die dort befindliche Venenwand 3—4mal die normale Dicke hat, welche hauptsächlich durch Bindegewebe gebildet wird, wie in Schnitten erkennbar ist.

Die Organe, deren venöses Blut nach der Pfortader fließt, also der Magen, der Darm (ausgenommen das Rectum), die Bauchspeicheldrüse und die Milz, müssen sich auch in venöser Stauung befinden. Ich habe davon nicht viel beobachten können, voraussichtlich weil ich vorwiegend die Krankheitserscheinungen bei geschlachteten Schweinen beobachtet habe.

Die Leber: Die erwähnten Larveninvasionen in den Stamm der Vena porta dehnen sich aus bis in die feinsten Leberäste dieses Blutgefäßes. Zuerst werden die großen Aeste und allmählich die kleineren angegriffen. Ich habe keine Vorliebe der Larven für eins der 6 Läppchen der Leber bemerken können; demzufolge trägt die ganze Leber gleichmäßig die Spuren der Folgen der Invasion. Die Aeste der Pfortader, welche noch durch eine Fortsetzung der Capsula fibrosa sive Glissonii begleitet werden, befinden sich im interstitiellen Bindegewebe, zugleich mit den Arterien, den Gallengängen und auch oft den Venae, obschon letztere nicht das Blut der mit ihnen parallel laufenden Arterien fortleiten. Dieses Bindegewebe, welches man als eine Adventitia der Aeste der Vena porta zu betrachten hat, nimmt an Breite zu, weil die darin befindlichen kleinen Blutgefäße Larven enthalten, die versuchen, das Lumen der Aeste der Pfortader zu erreichen. Bei den großen Aesten gelingt es ihnen, und sie erzeugen daselbst dieselben Veränderungen, wie am Stamme der Vena porta. Man sieht demzufolge aus dem Leberhilus feste Stränge, welche die Dicke eines Fingers erreichen können, heraustreten, die auf der ventralen Seite jedes Lappens liegen und Aeste abgeben, welche im Lebergewebe verschwinden. Diese Stränge erscheinen auf dem Querschnitte als ein festes Gewebe mit einer großen und einigen kleinen runden Oeffnungen. Dies sind die Querschnitte der Gefäße, in welchen sich meistens noch Blutcoagula befinden. Auch entdeckt man runde, oder einige Millimeter lange, längliche, bräunlichgraue Fleckchen, deren Inhalt sich als eine amorphe Substanz herausstellt. Dies sind Stellen, in die die Larven hineingelangen, aber abgestorben und in Nekrose übergegangen sind.

Gelangt die Larve in die kleinsten Aeste der Vena porta, so veranlaßt sie einen Thrombus, welcher das Lumen des ganzen Gefäßes verstopft. Dieser Thrombus organisiert sich und wird zu Bindegewebe. Man sieht dementsprechend in Schnitten des verdickten, infiltrierten interstitiellen Gewebes in den Venae ein Netz kurzer, spindelförmiger Zellen mit einem großen Kerne, welches Aehnlichkeit mit dem Querschnitte einer zusammengedrehten Schnur hat und welches den organisierten Thrombus darstellt.

Die Entzündung des Interstitiums breitet sich interlobär wie auch interlobulär aus. Das Interstitium, welches schon beim Schwein deutlich erkennbar ist, erreicht die fünffache und noch größere Dicke; demzufolge kann man auf der Schnittfläche ein Netz aus Bindegewebe sehen, welches dicker ist als die davon umgebenen Leberläppchen. Das parenchymatöse Gewebe wird in Mitleidenschaft gezogen. Zuerst findet eine kongestive Hyperämie statt, wobei die intralobulären Kapillaren sehr stark ausgedehnt werden; darauf folgt eine Infiltration, welche sich organisiert und somit zu Bindegewebe wird. Das schrumpfende Inter-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stitium übt einen Druck auf das Parenchym; demzufolge nimmt dies durch Druckatrophie noch stärker ab. Man erkennt, daß die Läppchen eine kleine, flache, abnorme Form angenommen haben. Die Vena centralis ist aus der Mitte gedrängt, oder ist überhaupt nicht mehr da. Durch Zunahme und Kontraktion des neu gebildeten Bindegewebes werden die Läppchen weiter auseinandergezogen, und es bleiben davon öfters nur einige oder überhaupt keine Zellen übrig.

Die im Interstitium befindlichen Gallengänge werden per continuitatem infiltriert und teilweise oder ganz durch das geschrumpfte Bindegewebe komprimiert. Die Folge dieser Veränderung der Gallenwege ist eine Stauung der Galle in den Leberläppchen, wodurch wieder Bindegewebsbildung intralobulär verursacht wird. Die Leberzellen werden demzufolge immermehr gedrückt und können in der Folge ganz verschwinden.

Es bilden sich aber neue Gallengänge, welche aus einer oder aus mehreren Leberzellen hervorgehen. Man erkennt dementsprechend in Schnitten des hypertrophierten Bindegewebes quer-, schief- oder längsgeschnittene Epitheliumröhren mit feinem Lumen. Die einzelnen Zellen sind erkennbar an der dunklen Farbe, dem elliptischen Kern und der regelmäßigen Anordnung, entweder kreisartig oder in zwei Lagen.

Das neu gebildete Bindegewebe wird durch Aeste der Arteria hepatica ernährt. Diese führt fortwährend Larven zu, was zur Folge hat, daß im hypertrophierten, aus spulenförmigen Zellen gebildetem Interstitium wieder neue Infiltrate entstehen, und somit um die kleinen Gefäße eine Scheide von runden Zellen zustande kommt. Die in den Blutgefäßen befindlichen Larven sterben, gehen in Nekrose über und verwandeln sich in eine graue, amorphe Substanz.

Letzteres geschieht auch mit den Larven, welche in das Leberparenchym gelangt sind. Nur bemerkt man in diesem Falle eine Infiltration der Leberzellen und eine Kapsel aus Bindegewebe um das nekrotische Gewebe. Sehr schwer ist es, wie auch Th. Smith (24) erwähnt, die Larven aufzufinden. Nur ein einziges Mal ist es mir gelungen, die noch nicht in Verwesung übergegangene Larve zu finden.

Die angegriffene Leber, welche ich fast ausschließlich bei geschlachteten Schweinen gesehen habe, war meistens gleichmäßig vergrößert; zuweilen hatte sie mehr als das Doppelte des normalen Gewichtes. Die Ränder waren stumpf, die Farbe im allgemeinen grau, lehmfarbig. Das verdickte Reticulum war unter der Kapsel deutlich sichtbar, und es befanden sich darin ein oder mehrere Leberläppchen, welche infolge kongestiver Hyperämie eine bläulichrote Farbe angenommen hatten. An anderen Stellen gab es gelblichweiße Wülste von der Größe einer Erbse, hauptsächlich nahe bei den Rändern, welche sich fest anfühlten. Beim Durchschnitt stellte sich heraus, daß sie aus dichtem Gewebe bestanden.

Beim Anschneiden der Leber hörte man ein scharfes, knirschendes Geräusch. Auf der Schnittfläche fiel das verdickte interstitielle Gewebe zuerst auf. Besonders war dies der Fall für die darin befindlichen, perlweiß gefärbten runden, sehr festen Flecke und Streifen, welche den Quer- und Längsschnitten der organisierten Thrombi entsprachen.

An mehreren Stellen im Gewebe waren blutige oder rötlichgraue oder graue Fleckchen erkennbar, je nachdem die Larven vor kurzem in die Leber gelangt, gestorben, oder schon in den amorphen Zustand übergegangen waren.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich habe die der Hepatitis indurativa hyperplastica folgende Lebercirrhose selten beobachtet, weil man die Schweine nicht so lange am Leben ließ, daß dieser Folgezustand zur Ausbildung gelangen konnte.

Die Leberkapsel war meistens glatt und glänzend, durchsichtig, wenn nicht das darunter befindliche parenchymatöse Gewebe entzündet war.

Die im Hilus befindlichen Lymphdrüsen waren hypertrophisch und so groß wie Taubeneier. Sie fühlten sich weich und elastisch an. Im Durchschnitte sah man eine graue, feinkörnige Substanz, von welcher ein großer Teil dunkelbraun bis schwarz gefärbt ist. In Schnitten sieht man Lymphzellen in einem feinen Reticulum liegen, in welchem sich auch eine Menge Pigmentkörner befinden.

Die Nieren. Wie ich schon erwähnt habe, kommt der erwachsene Wurm im Nierenbecken vor, und ich habe an diesem Orte nie eine Larve gefunden, auch nie einen Herd im parenchymatösen Gewebe mit einem grauen, amorphen Kern, welcher auf eine Invasion junger Larven hingedeutet hätte, wie es für die Pfortader und die Leber beschrieben wurde. Immer waren erwachsene, mit Eiern oder Spermionen gefüllte Würmer im Sinus renalis.

Wenn ein fremder Körper von 37 mm Länge und $2^1/_2$ mm Breite plötzlich in die Nierenhöhle gebracht wird, so wird gewiß eine Entzündung mit heftigen Hämorrhagien hervorgerufen, und wird man den Körper in einer tiefroten Umgebung antreffen. Ich habe dies nun nie bei einer angegriffenen Niere gesehen. Der Wurm lag stets eingebettet in Bindegewebe, nur selten habe ich kleine Hämorrhagien in der Umgebung beobachtet. Es läßt sich hieraus schließen, daß der Wurm ganz langsam und allmählich an seinen Wohnort, nämlich die Adventitia der Nierenbeckenwand, gelangt.

An dieser Stelle liegt der Wurm, wie schon erwähnt, meistens zu zweien in einer Kapsel, deren Wand ein festes, gelblich-weißes Bindegewebe darstellt. Diese Wand ist höchstens $^1/_2$ ccm dick und besteht aus vorwiegend kreisförmig verlaufenden Fasern, welche an der Innenseite am engsten zusammengedrängt sind.

Obgleich zwischen der Wand des Nierenbeckens und dem Parenchym ziemlich viel retikuläres, mit Fett gefülltes Gewebe liegt, reicht dieser Raum nicht aus für die Wurmkapsel.

Demzufolge wird die Wand des Beckens ganz oder teilweise in Mitleidenschaft gezogen. Falls die Kapsel eine Oeffnung hat, welche Zutritt zum Lumen des Pyelums gibt, so besteht der Rand dieser Oeffnung aus einem Ring runder Zellen, und ersetzt dieser den Epitheliumbelag, welcher die Wand des Pyelums in normalen Fällen auskleidet. Die um die Kapsel befindlichen Blutgefäße, besonders die Venae, haben eine verdickte Wand, in welcher und um welche herum mehrere runde Zellen erkennbar sind.

Die in der Wand des Nierenbeckens befindliche Kapsel beeinträchtigt den Blutkreislauf, besonders den venösen, und den Abfluß des Urins. Demzufolge haben die in venöser Hyperämie sich befindenden Teile ein dunkelrotes Aussehen. Auf dem Durchschnitt sind besonders die Rindensubstanz und die Grenzzone dunkel, und es hat die Marksubstanz eine hellrote Farbe. Bleibt die Hyperämie bestehen, so wird demzufolge das interstitielle Gewebe infiltriert und bildet sich Bindegewebe. Fängt das Interstitium an zu hypertrophieren, so bleicht die dunkelrote Farbe ab.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Infolge der eigentümlichen Struktur der Schweinenieren erhält man im Längsdurchschnitte einer angegriffenen Niere ein charakteristisches Bild:

Die Schweineniere gehört zu den mehrwarzigen, glatten Nieren, d. h. es gibt 10—12 Reniculi, deren Rinden- und Marksubstanz miteinander verwachsen sind und eine glatte Oberfläche haben. Die Nierenpapillen sind aber jede für sich bestehen geblieben, und man trifft im Nierenbecken 10—12 Papillen an. Jede dieser ist von einem Nierenkelche umgeben, einer Ausbuchtung des Nierenbeckens. Jeder Reniculus hat seine eigenen Blutgefäße und einen großen Nierenkanal, welcher bis zur Papille parallel läuft. Falls nun die Vena auf irgendeine Art ganz oder teilweise komprimiert wird, so wird Stauungshyperämie hervorgerufen, worauf im interstitiellen Gewebe sich Bindegewebe bildet und das Interstitium verdickt wird. Diese Hyperämie fängt an an der Stelle, wo der Grund der Stauung ist, also an der Wurmkapsel nahe am Ende der Papille. Nun erkennt man im betreffenden Reniculus zuerst an der Papille einen Bindegewebsstreifen. Dieser dehnt sich, wenn der Vorgang längere Zeit besteht, in die Marksubstanz in die Grenzzone und darauf in die Markstrahlen der Rindensubstanz aus und erhält öfters das Aussehen eines Baumes mit Aesten.

Von einer Wurmkapsel werden meistens 2—3 Papillen komprimiert; demzufolge leidet auch dieselbe Zahl Reniculi an Stauung bei der Entstehung einer Kapsel.

Sind mehrere Kapseln vorhanden, so ist auch ein größerer Teil der Niere in Mitleidenschaft gezogen, und es sind auf dem Längsdurchschnitte der Niere mehr verzweigte Bindegewebsfiguren sichtbar, die, wenn der Verlauf fortbestehen bleibt, dicker werden können und schließlich die beiden Nierenschichten als eine feste Masse einnehmen können. Zu diesem Vorgang, zu welchem einige Jahre erforderlich sind, überläßt man selten dem Schweine die Zeit. Vorher ist es meistens entweder geschlachtet oder zugrunde gegangen.

Von den Wurmkapseln werden die Nierenkelche und die Nierenpapillen komprimiert, dermaßen, daß die großen Harnkanäle ganz oder teilweise abgeschlossen werden und der Urin ungenügend oder gar nicht abfließen kann. Es wird hierdurch eine Stauung im parenchymatösen Gewebe hervorgerufen, welche sich bis zu der Bowmanschen Kapsel ausdehnen kann. Demzufolge bildet sich eine Ausdehnung der verschiedenen Harnkanälchen und es wird der auskleidende Epithelbelag dünner. An einigen Stellen ist das Epithel ganz verschwunden, es sind Höhlen entstanden, welche, weil sie größer sind, mit dem nackten Auge als Cysten erkannt werden, die mit einer klaren, farblosen Flüssigkeit angefüllt sind und sich meistens in der Rindensubstanz befinden.

Die Niere, welche im hyperämischen Zustande ein bläulich-rotes und ein wenig geschwollenes Aussehen annehmen kann, zeigt im älteren Stadium mehr die Lehmfarbe und kann, wenn die Schrumpfung Fortschritte macht, hellgrau werden. Die Oberfläche ist in dem Falle nicht mehr glatt; es gibt Furchen und Vertiefungen. Auch ist die Niere bis auf die Hälfte zusammengeschrumpft und fühlt sich sehr fest an.

Wenn die Schrumpfung nicht die ganze Niere befallen hat, so behält die Nierenkapsel ein normales Aussehen; d. h. sie ist glatt, durchscheinend und kann leicht von der Drüse abgeschält werden. Die Gefäße, welche von der Tunica albuginea in das Parenchym hineinlaufen, sind öfters erweitert.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Harnleiter. Die in der Ureterwand befindlichen Kapseln sind in derselben Weise aufgebaut, wie die schon erwähnten in der Nierenbeckenwand. Sie liegen scharf abgegrenzt in der Adventitia, auch wohl in der Muskelschicht, und sind dann nur mit der Schleimschicht bedeckt, die in das Lumen des Ureters vorgewölbt werden kann. Es kommt vor, daß die Mucosa einen rosa, fast rot gefärbten Fleck aufweist, der andeutet, daß bald eine Eröffnung der Kapsel in den Ureter eintreten wird, um den Eiern Gelegenheit zu verschaffen, den Wirt zu verlassen.

Das Abdominalfett. Die im mesenteriellen und Nierenfett vorkommenden Kapseln sind ganz ähnlich den oben erwähnten; nur sind sie stets geschlossen. Oefters sind sie von einer roten Zone umgeben, welche andeutet, daß kleine Blutergüsse stattgefunden haben, aber bei den meisten Kapseln ist dies nicht der Fall.

Zuweilen sterben die Würmer in den Kapseln ab. In die seröse Flüssigkeit gelangen dann viele Fibroblasten, welche den Wurm allmählich mit kontrahierendem Bindegewebe umschließen. Man trifft in diesem Falle im Fett nur einen kleinen weißen, sich fest anfühlenden Wulst mit einem schwarzen Kerne an, der meistens übersehen wird. Einige seltene Male habe ich einen verkalkten Wulst gefunden. Auch kam es vor, daß der ausgestreckte, tote Wurm in einer dünnen Kalkschale lag.

Krankheitserscheinungen.

Im allgemeinen kann man beim Schweine die Krankheitserscheinungen schwer erkennen. Meistens zeigt sich ein allgemeines Bild, welches durch mehrere verschiedene Krankheiten verursacht sein kann. Dies ist auch der Fall bei der vom Strongylus pinguicola verursachten Krankheit.

Die Züchter in Amerika schrieben dem „Kidneyworm“ große Schäden zu. Die Schweine wuchsen nicht, wurden in den Hinterbeinen gelähmt, blieben liegen und starben bald.

Fletcher (15) maß dieser Ansicht keinen Glauben bei, denn aus diesen Erscheinungen, meint er, sollte man schließen, daß die Würmer in dem Gehirn oder dem Rückenmarke vorkommen.

Morris (13) erwähnt, daß in Australien viele Schweine starben, und daß mutmaßlich der Wurm die Veranlassung dazu war.

Louise Taylor (19) kann sich nicht denken, daß der Wurm so stark schädlich sein kann. Dies liegt auch klar auf der Hand, weil sie den Parasiten nur im Fett vorgefunden hat.

Die in Amerika beobachteten Erscheinungen habe ich auch auf Java und Sumatra gefunden. Meistens trat noch ein Symptom hinzu, nämlich die Spannung des Bauches, der, wie sich herausstellte, mit Flüssigkeit gefüllt war.

Die Krankheitserscheinungen sind vorwiegend dem Umstande zuzuschreiben, daß die Vena porta ergriffen ist. Falls in kurzer Zeit eine starke Invasion stattgefunden hatte, so ist es möglich, daß die Wand der Pfortader so sehr verändert ist, daß das Lumen des Blutgefäßes von einem einzigen großen Thrombus ausgefüllt wird. Das vom Darme, von der Milz und dem Magen herrührende Blut kann nicht abfließen. Es bildet sich in diesen Organen der Reihe nach eine Stauungshyperämie, eine seröse Infiltration, eine Parese der Magen- und Darmwand und schließlich eine Kolik, welche die Ursache des Todes ist.

Beim Schweine sind die Erscheinungen eines solchen Krankheitsverlaufes wenig auffällig. Das Tier verweigert seine Nahrung, bleibt

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

liegen, hat keine Defäkation, der Bauch schwillt an, und es tritt der Tod ein. Falls die Invasion nicht bedeutend, aber kontinuierlich ist, wird das Schwein hager, frißt wenig und hat eine schlechte Defäkation. Der Züchter sieht, daß das Tier nicht wächst und verkauft es dem Schlächter.

Ungeachtet der Infektion überstehen einige Schweine das gefährliche Stadium des schlechten Wachstums, und wenn auch nicht schnell, so werden sie doch endlich fett und reif zum Schlachten. Krankheitserscheinungen werden dann im Leben nicht beobachtet, erst nachdem das Tier geschlachtet worden ist, stellt sich heraus, daß es infiziert war. Schon durch das langsame Wachstum sind die infizierten Schweine für den Mäster unrentabel, sie sind es auch für den Schlächter, denn ein anscheinend gesundes, aber infiziertes Schwein erleidet beim Schlachten einen großen Gewichtsverlust.

Den durch den Wurm verursachten Schaden soll man nicht unterschätzen; wie schon erwähnt, sind in den Gegenden, wo der Parasit auftritt, fast alle Schweine infiziert.

Es gibt keine Arzneimittel zur Abtötung und Entfernung der in den Organen befindlichen Würmer, also kann von Therapie nicht die Rede sein.

Prophylaxis.

Schon bei der Beschreibung der Infektion wurde erwähnt, daß die Schweine, welche in Ställen mit hoch über der Erde liegendem Boden gehalten werden, der Ansteckung nicht ausgesetzt sind.

Dies ist ein ausreichender Hinweis für die Prophylaxis über das Verfahren, wie der Verbreitung des Parasiten vorgebeugt werden kann. Die Schweine sind in Ställen mit trockenem und rein gehaltenem Boden unterzubringen. In einfacher Weise können die Ställe auf Pfähle gebaut werden, wie solches an mehreren Orten auf Java und Sumatra geschieht, oder man kann einen undurchdringlichen, schwach geneigten Boden, z. B. einen Zementboden, herstellen und zu gleicher Zeit für gute Entwässerung sorgen. Die Isolierung angesteckter Schweine kann der Sicherheit halber empfohlen werden, aber ist nicht notwendig.

Fleischbeschau.

Soweit mir bekannt, kann weder die Larve noch der erwachsene Wurm beim Menschen als Parasit leben. Auch befinden sich in den angegriffenen Organen keine Eiteransammlungen, so daß diese nur wegen Ekelhaftigkeit als untauglich für den Genuß bezeichnet werden müssen. Falls die Organe nur wenig verändert sind und die kranken Stellen leicht entfernt werden können, genügt dieses, und der Rest des Tieres kann als brauchbar bezeichnet werden.

Die beschlagnahmten Organe sollen vernichtet werden; auch hierdurch wird die Verbreitung des Wurmes bekämpft.

Schlußfolgerungen.

1) Die von Diesing als Stephanurus dentatus, von Verrill als Sclerostoma pinguicola und von mir als Strongylus pinguicola beschriebenen Würmer sind identisch.

2) Weil der männliche Wurm nicht, wie Diesing behauptet, nur ein Spiculum hat, sondern zwei, besteht kein Grund, für denselben eine besondere Unterfamilie aufzustellen. Da man die Unterfamilie der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sclerostoma fallen ließ, so ist Strongylus pinguicola der beste Name für die betreffende Wurmspecies.

3) Auf Java und Sumatra kommen die 3 Entwickelungsstadien der Strongyliden vor, nämlich das Ei, die Larve und der erwachsene Wurm. Vermutlich durchläuft der Wurm in Amerika und Australien denselben Entwickelungsgang wie auf den Sunda-Inseln.

4) Der Sitz der erwachsenen Larve ist die Vena porta und ihre Aeste, der des erwachsenen Wurmes das Abdominalfett, die Wand des Nierenbeckens und der Harnleiter.

5) Nur der erwachsene Wurm, der sich in einer offenen Kapsel in der Wand des Nierenbeckens oder der Harnleiter befindet, sichert die Fortpflanzung der Art.

6) Der Parasit ruft eine chronische Entzündung der Vena porta, Leber und Niere hervor, infolgedessen leidet der Wirt an schlimmen Folgezuständen.

7) Als Wirt ist nur das zahme Schwein bekannt.

8) Zwecks Vorbeugung der großen finanziellen Schädigungen, welche der Wurm verursachen kann, ist es erforderlich, Maßregeln zu treffen, um die Verbreitung des Wurmes zu bekämpfen.

9) Hält man die Schweine nur in Ställen mit einem trockenen oder undurchdringlichen und reinen Boden, so wird die Verbreitung des Wurmes eingeschränkt. Es ist zweckmäßig, die angesteckten Schweine zu isolieren und die angegriffenen Organe von den geschlachteten Schweinen zu vernichten.

10) Falls beim geschlachteten Schweine keine Erscheinungen, die auf eine allgemeine akute Krankheit hinweisen, beobachtet werden, so genügt es, die mit den Parasiten besetzten Organe von dem Konsum auszuschalten, und es kann das übrige Fleisch als tauglich für den Genuß bezeichnet werden.

Zum Schluß sage ich Herrn Dr. J. Poels, Direktor des „Reichsseruminstituts“ in Rotterdam und Herrn Professor Dr. Vosmaer in Leiden meinen besten Dank für die gebotene Gelegenheit, dieses Thema zu bearbeiten.

Rotterdam, 28. Mai 1910.

Literatur.

1) Diesing, Stephanurus dentatus. (Ann. Wien. Mus. 1839.)
2) —, Systema Helminthum. II. 1851.
3) —, Revision der Nematoden. 1861.
4) Dujardin, Hist. nat. Helminthes. 1845.
5) Carus, Handbuch der Zoologie. II. 1863.
6) Cobbold, Th. Spencer, The internal parasites of our domesticated animals. London 1873. — Parasites, a treatise on the entozoa of man and animals. London 1879.
7) Railliet, A., Traité de zoologie médicale et agricole. 2. édit. 1895.
8) Zürn, F. A., Die tierischen Parasiten. 1882.
9) Neumann, L. G., Traité des maladies parasitaires non microbiennes de nos animaux domestiques. 1892.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

10) Macqueen, James, A treatise on the parasites and parasitic diseases of the domesticated animals by L. G. Neumann. Translated by George Fleming. 2. edit. revis. and edit. by James Macqueen. London 1905.
11) White, J. C., Proc. Boston Soc. Nat. Hist. VI. 1858.
12) Verrill, Parasites of domestic animals. 1870.
13) Morris, Wm., The Monthly Microscop. Journ. Vol. 6. 1871.
14) Railliet, A., Recueil de méd. vétérin. Sér. 8. T. 3.
15) Fletcher, Amer. Journ. Science & Arts. Ser. 3. Vol. 1.
16) Cobbold, Th. Spencer, On the discovery of Stephanurus in the United States and in Australia. (Nature. IV. London 1871.)
17) Lutz, A., Ueber in Brasilien beobachtete Darmparasiten des Schweines und anderer Haustiere, sowie über das Vorkommen derselben Arten beim Menschen. (Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 12. 1886. — Klinisches über Parasiten des Menschen und der Haustiere. (Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 3. 1888.)
18) Magelhaes, P. S. de, Ueber einen Strongylus in der Niere des Schweines (Sclerostoma pinguicola Verrill, Stephanurus dentatus Dies.) (Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 16. 1894.)
19) Taylor, Louise, Our present knowledge of the Kidneyworm (Sclerostoma pinguicola) of swine. (Rapport Bureau of Animal Industry, U. S. Departement of Agriculture. 16. 1900.)
20) Schneider, Beschreibung der Nematoden.
21) Schneider, K. C., Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere. 1902.
22) Dean, Strongylus dentatus. (7. Annual Rep. of Board of Health of City of St. Louis. 1874.)
23) Dinwiddie, R. R., Some parasitic affections of animals. (Journ. of compar. med. and veterin. Vol. 13. 1892.)
24) Smith, Th., Notes on peculiar parasitic affection of the liver in domesticated animals. (12. u. 13. Rapport Bureau of animal Industry U. S. Department of Agriculture. 1896.)
25) Leuckart, R., Die Parasiten des Menschen. 2. Aufl. 1879.
26) Looss, A., Notizen zur Helminthologie Egyptens. II. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Bd. 21. 1897.) — Zur Lebensgeschichte des Ankylostoma duodenale. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Bd. 24. 1898.) — Weiteres über die Einwanderung der Ankylostomum von der Haut aus. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 33. 1903.)
27) Schnüffner, Ueber den neuen Infektionsweg der Ankylostomalarve durch die Haut. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 40. 1906.)
28) v. Cuille, Acute experimental ankylostomiasis in the dog. (The Journ. of tropical veterin. Science. Vol. 4. 1908.)
29) Katsurada, F., u. Hashegawa, T., Bemerkungen zur Lebensgeschichte des Schistosomum japonicum Katsurada. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910.)

Nachdruck verboten.

Ueber die Wirkung, welche das Endotoxin des Influenzabacillus auf die Verdauungsfähigkeit des Magensaftes ausübt.

[Aus der medizinischen Klinik von Genua (Dir.: Prof. E. Maragliano).]

Von Dr. **G. Breccia,** Assistenten der Klinik.

In unserer Klinik hat schon Prof. Ghedini die Wirkung studiert, welche das Endotoxin des Pfeifferschen Bacillus auf die Spannkraft und Beweglichkeit des Magens ausübt.

Nach ihm habe ich dieses Studium vollendet bezw. ich habe untersucht, welche Wirkung auf die Verdauungsfähigkeit des Magensaftes diese Endotoxine ausüben.

Zu diesem Zwecke wurden zweierlei Untersuchungen vorgenommen, „in vitro“ und „in vivo“.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Untersuchungen „in vitro“ haben bedeutende Vorteile vor denen „in vivo“, da sich bei dem lebenden Tiere eine komplizierte oder störende Wirkung geltend machen kann. Auch in großen Mengen in den Magen eingeführtes Endotoxin verdünnt sich allmählich durch den sich abscheidenden Magensaft; außerdem verändern die Absorption und die Absonderung der Säfte eventuell die Wirkung der Endotoxine auf die Schleimhaut und können so die Darlegung der Ergebnisse erschweren. Alles dies wechselt, wie bekannt, von Fall zu Fall. Um also die chemische Wirkung des Endotoxins auf das Phänomen der gastrischen Verdauung festzustellen, habe ich die Reaktion „in vitro“ vorgenommen.

Ich habe als Endotoxin eine bacilläre Emulsion angewendet, welche mir Prof. Ghedini geliefert hatte. Dieselbe ist, wie bekannt, aus verriebenem Agarblut mit 0,5-proz. Karbollösung bereitete bacilläre Patina, welche 48 Stunden geschüttelt und sorgfältig abgeklärt wird.

Die Untersuchungsmethode der Verdauungsfähigkeit, welche ich angewendet habe, ist diejenige von Gross-Barlocco.

1—2 g Kasein (Fairchild) werden in etwa 100 ccm Lösung $N^1/_{10}NaOH$ bei milder Wärme gelöst und mit physiologischer Kochsalzlösung zu 1000 ccm verdünnt.

Die Flüssigkeit wird mit Lösung N/10-Salzsäure neutralisiert. Etwa $^1/_2$ ccm dieser Lösung wird mit 1 Tropfen hydroalkoholischer Salzsäurelösung niedergeschlagen und 10 Minuten im Brutschranke bei 38° C gelassen, um den flockigen Niederschlag zu erhärten. Die verwendete hydroalkoholische Salzsäurelösung besteht aus 5 Teilen Alkohol, 5 Teilen HCl und 45 Teilen destillierten Wassers. Die von mir angewendeten peptischen Flüssigkeiten sind folgende:

a) Fairchilds Pepsinlösung in verschiedener Verdünnung. Die beste derselben scheint mir die 1-prom. Lösung, welche annähernd den normalen Magensäften entspricht.

b) Der normale Magensaft von Menschen, nach gewöhnlicher Probekost mit dem Faucherschen Rohre gewonnen. Die Leute, die Magensäfte lieferten, waren auf ihre Verdauungsfähigkeit chemisch und klinisch untersucht und vollständig normal befunden worden.

c) Ein künstlicher Magensaft. Die Tiermagenschleimhaut, mit verdünnter Salzlösung verrieben, wird, nachdem man sie eine gewisse Zeit stehen gelassen, abfiltriert und zum Gebrauch bereit gemacht (Ochsenmagensaft).

Zur bestimmten Menge Kasein setzt man eine genügende Quantität peptischer Flüssigkeiten und zunehmende Quanta Endotoxin des Pfeifferschen Bacillus, so daß zwischen den Mengen der peptischen Flüssigkeit und dem Endotoxinvolumen die Verhältnisse folgende sind: $1 : ^1/_5$, $1 : ^1/_4$, $1 : ^1/_2$, $1 : 1$.

Als Kontrolle habe ich auch folgende Untersuchungen angestellt:

a) Peptische Flüssigkeit + Kasein.
b) Peptische Flüssigkeit + Kasein + Karbollösung (0,5 Proz.).
c) Peptische Flüssigkeit + Kasein + B. coli-Endotoxin in zunehmenden Mengen.
d) Peptische Flüssigkeit + Kasein + Endotoxin des Typhusbacillus in zunehmenden Mengen.
e) Peptische Flüssigkeit + Kasein + Streptococcus-Endotoxin in zunehmenden Mengen.

Zahlreiche Untersuchungen mit menschlichem und künstlichem tierischen Magensaft und mit reinem Pepsin haben die nämlichen Ergeb-

Generated on 2019-09-14 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

nisse geliefert. Es ist nicht möglich, alle zu berichten; ich werde mich daher darauf beschränken, die typischen Reaktionen anzuführen:

1. Probe. 0,5 ccm Kaseinlösung + 1 ccm Magensaft. Nach 3 Stunden ist die Mischung vollständig durchsichtig.

2. Probe. 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + 1 ccm 0,5 proz. Karbollösung. Nach der nämlichen Zeit ist die Mischung vollständig klar.

3. Probe. a) 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + $^1/_5$ ccm Influenza-Endotoxin — schmale Flocken übrig.

b) 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + $^1/_4$ ccm Influenza-Endotoxin — zahlreiche Flocken.

c) 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + $^1/_2$ ccm Influenza-Endotoxin — fast unveränderte Mischung.

d) 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + 1 ccm Influenza-Endotoxin — unveränderte Flüssigkeit. (Die Flocken sind nicht vermindert.)

4. Probe. 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + die nämliche Dosis Typhus-Endotoxin. Nach bestimmter Zeit beobachtet man in respektiven Proben das Verschwinden der Flocken, das in ausgesprochener Weise geringer ist.

5. Probe. 0,5 ccm Kasein + 1 ccm Magensaft + die nämliche Dosis B. coli-Endotoxin. Nach bestimmter Zeit beobachtet man in den respektiven Proben das Verschwinden der Flocken, welches auch hier geringer ist als bei dem Influenza-Endotoxin, aber etwas stärker als bei dem Typhus-Endotoxin.

Aehnliche Resultate habe ich mit Streptococcus-Endotoxin erhalten. Bei diesen Versuchen diente die Menge, resp. die Anwesenheit der übriggebliebenen Kaseinflocken und deren Vergleichung mit jenen, welche im Kontrollversuche vorhanden waren, zur Beurteilung der Wirkung, die das Zuführen des Endotoxins auf die Verdauung ausübte. Ich war sorgfältig bemüht, bei diesen Proben unter gleichen Bedingungen zu untersuchen; deshalb habe ich die Coli-, Typhus- und Streptococcus-Endotoxine nach der nämlichen Technik, wie den Pfeifferschen Bacillus präpariert.

Ich übergehe die erhaltenen, gleichen Resultate, weil sie nur nach Stärke der Phänomene, resp. der peptischen Wirkung der angewendeten Säfte variierten und keine sonstige Veränderung zeigten. Zu Versuchszwecken ist nichts anzuführen, als die Menge, resp. die Verhältnisse der angewendeten Flüssigkeiten. Ich gehe zu den gemachten Erfahrungen über:

I. Das Endotoxin des Influenzabacillus verhindert die peptische Wirkung des Pepsins und des menschlichen und tierischen Magensaftes.

II. Diese Verhinderung ist eine sehr starke, sie ist auch bei kleinen Mengen Endotoxin bemerkenswert ($^1/_5$), aber der Höhepunkt der Wirkung tritt ein, wenn das Endotoxin in gleichem Volumen wie die peptische Flüssigkeit eingeführt wird.

III. Ein ähnlich verhindernde Wirkung auf die peptischen Flüssigkeiten üben verschiedene andere Bacillen aus, aber die bei meinen Versuchen in Anwendung kommenden Gattungen bewirkten diese Verhinderungen mit bedeutend geringerer Kraft.

IV. Diese Wirkung ist einzig dem bakterischen Endotoxin zuzuschreiben, da die Karbollösung unwirksam ist.

Die so gemachten Erfahrungen scheinen mir genau zu erklären, was im Menschen während des Verlaufes der Influenza und während der Wiedergenesung vorgeht, resp. die mit dieser Krankheit verbundenen schweren und andauernden dispeptischen Leiden zu begründen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Meine Erfahrungen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß die toxischen, von der Influenza stammenden Stoffe, resp. das entweder aus fernliegendem Krankheitsherde durch Blutströme in den Magen gelangende, oder in loco entstehende Endotoxin (Gastroenteritis bei Influenza), möglicherweise auch der toxische, verschluckte Speichel, eine verhindernde Wirkung auf die Verdauung ausüben können.

Nachdruck verboten.

Anaphylaxie.

[Aus dem Reichsseruminstitut in Rotterdam (Direktor: Dr. J. Poels).]

Von Dr. **A. J. S. Alphen,** Assistenten am Institut.

Spritzt man einem Tier Eiweiß (Blut, Serum) von einem anderen Individuum derselben Tierart ein, so kann man diese Einspritzung in kürzeren oder längeren Zwischenpausen beliebig oft wiederholen, ohne daß das Versuchstier die geringste Störung empfinden wird. Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn man in derselben Weise das Eiweiß einer anderen Tierart, also artfremdes Eiweiß, verwendet. In diesem Falle wird das Versuchstier auf die wiederholten Einspritzungen in der Regel mehr oder weniger heftig reagieren. Jedoch tritt nicht immer Reaktion auf, und es wird die Reaktion nicht immer nach derselben Anzahl von Einspritzungen auftreten. Die hierbei zutage tretenden Erscheinungen, welche von verschiedenen Umständen beeinflußt werden, faßt man unter dem Namen Anaphylaxie zusammen. Ein in den Zustand der Reaktionsfähigkeit gelangtes Tier nennt man „anaphylaktisch" oder auch wohl „überempfindlich". Ein Tier in den Zustand der Anaphylaxie bringen, nennt man „anaphylaktisieren" oder „sensibilisieren".

Der Name Anaphylaxie stammt von Richet (1). Als dieser bei seinen Versuchen mit Mytilo- und Aktinokongestin beobachtete, wie auf die erste Einspritzung statt erhöhter Widerstand erhöhte Empfindlichkeit auftrat, nannte er die Wirkung der ersten Einspritzung, im Gegensatz zu einer prophylaktischen, eine anaphylaktische Wirkung.

Die Anaphylaxie kennzeichnet sich dadurch, daß aus Stoffen, welche an und für sich unwirksam sind, unter zwei bestimmten Bedingungen stark wirkende Gifte entstehen. Vorbedingung ist nämlich, 1) daß die betreffenden Stoffe eiweißartige Körper seien und 2) daß sie die Fähigkeit besitzen, Antikörper zu bilden, sie müssen somit den Charakter des Antigens aufweisen.

Weil nur den von demselben Tier oder Individuen derselben Tierart stammenden Eiweißstoffen die Eigenschaft abgeht, bei Individuen innerhalb dieser Art Antikörper zu bilden, so folgt daraus, daß bei jedem artfremden Eiweißantigen die Möglichkeit besteht, mit demselben anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen zu können. Die Anaphylaxie ist streng spezifisch. Der mit einem bestimmten Antigen überempfindlich gemachte Organismus wird nur auf eine wiederholte Einspritzung mit demselben Antigen reagieren können. Die Spezifizität der Anaphylaxie wird gegenwärtig von vielen als eine relative betrachtet. Der mit einem bestimmten Antigen überempfindlich gemachte Organismus reagiert, in diesem Sinne betrachtet, auch noch auf andere Antigene. Die durch dasselbe Antigen, mit welchem die Sensibilisierung stattgefunden hat, verursachte

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Reaktion ist jedoch bedeutend heftiger, als jene, welche nach Anwendung eines von demselben abweichendens Antigen auftritt.

Gay und Southardt (2) untersuchten, gleich wie Rosenau und Anderson (2), die spezifische Natur der anaphylaktischen Reaktion bei Meerschweinchen, die mit Eiweiß, Pferdeserum und Milch vorbehandelt waren. Diese Reaktion schien nur relativ spezifisch zu sein, d. h. ein Tier, durch Behandlung mit einer dieser Substanzen sensibilisiert, reagierte auch auf spätere Einspritzungen mit einer der anderen Substanzen, doch war der Erfolg am intensivsten, wenn beide Injektionen mit derselben Substanz vorgenommen wurden.

Es ist gelungen, mit den verschiedensten Antigenen Anaphylaxie zu erhalten. So kennt man nicht nur Serum-, sondern auch durch Mikroorganismen (Schizomyceten und Hyphomyceten), Organsubstanzen, Milch, Hühnereiweiß, Fermente, Hefe, verursachte Anaphylaxie.

Bei der Serumanaphylaxie ist die (relative) Spezifizität so scharf, daß es dadurch sogar nachzuweisen gelang, welche von zwei oder mehr bekannten Tierarten phylogenetisch am nächsten mit einer anderen bestimmten Tierart verwandt ist. Je näher 2 Tierarten zueinander in ihrer phylogenetischen Abstammung stehen, um so schwächer wird die gegenseitige anaphylaktische Reaktion sein. Aus der Intensität der Reaktion bestimmt man den phylogenetischen Abstand zu der Tierart, von welcher man ausgeht, gleichwie man dies bei der noch empfindlicheren Präzipitinreaktion tut.

Ueber die strenge Spezifizität bei der durch Bakterien verursachten Anaphylaxie sind die Meinungen einigermaßen geteilt. So sprechen Kraus und Doerr (3) von strenger Spezifizität der durch Typhus-, Dysenterie- und Cholerabacillen verursachten Anaphylaxie. Braun (3) konnte diese Spezifizität nicht nachweisen, einfach aus dem Grunde, weil ihm die Hervorrufung von Anaphylaxie mit den Kulturen genannter Bacillen nicht gelang. So findet man beim Studium der Literatur auf diesem Gebiete noch mehr merkwürdige Widersprüche. Am unbeständigsten scheint die Spezifizität der Bakterienanaphylaxie bei Delanoë (4). Dieser Forscher fand bei der Bakterienanaphylaxie sogar keine Spur von Spezifizität. Mit Tuberkelbacillen sensibilisierte Meerschweinchen fand er nicht nur anaphylaktisch gegenüber diesen Bacillen, sondern auch gegenüber Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe, ja sogar gegenüber Pferdeserum. Hingegen fand er mit Typhus-, Paratyphus- oder Coli-Bacillen vorbehandelte Tiere, Meerschweinchen, welche zur Kontrolle von Diphtherieserum gebraucht waren, oder auch Meerschweinchen, welche nur Diphtherietoxin erhalten hatten, überempfindlich für homogene Tuberkelbacillensuspensionen. Bei derartig frappanten Abweichungen muß man sich jedoch fragen, inwieweit technische Fehler des Forschers auf seine Befunde von Einfluß sein konnten.

Wenn man Serum eines sensibilisierten Tieres bei einem nicht vorbehandelten Tier derselben Art einspritzt, so ergibt sich, daß mit dem Serum der Zustand der Anaphylaxie auf das nicht vorbehandelte Tier übertragen werden kann. Spritzt man darauf beiden Tieren das Antigen, von dem man ausgegangen ist, ein, dann werden beide Tiere reagieren. Mit dem Serum eines sensibilisierten Tieres läßt sich also die Anaphylaxie passiv auf ein nicht vorbehandeltes Tier übertragen. Hier spricht man von passiver Anaphylaxie.

Das Auftreten der Anaphylaxie ist von der Menge des eingespritzten Antigens abhängig; sie scheint um so stärker aufzutreten, je kleiner die Menge des eingespritzten Antigens war und je weniger häufig die Ein-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

spritzung wiederholt wurde. Eine zu große oder zu oft wiederholte Dosis Antigen hat zur Folge, daß die anaphylaktischen Erscheinungen später auftreten, oder überhaupt nicht mehr bemerkt werden. Im letzteren Falle spricht man von Antianaphylaxie oder Unempfindlichkeit.

Nach Besredka und Miss Steinhardt (5) muß man die Anaphylaxie als eine Rückkehr zum ursprünglichen Zustand betrachten.

Ein anaphylaktisch gemachtes Tier, welches mit einer zur Hervorrufung von Antianaphylaxie genügenden Menge Antigen eingespritzt wird, kehrt, nach ihnen, in seinen ursprünglichen Zustand zurück, es wird desensibilisiert. Bei den von ihnen gebrauchten Meerschweinchen soll die antianaphylaktische Periode mindestens 3 Monate gedauert haben, nach Verlauf welcher Zeit die Tiere durch eine neue Injektion wieder sensibilisiert werden konnten. Otto (6) fand bei seinen Untersuchungen keine Rückkehr in den normalen Zustand. Seine Meerschweinchen schienen nach Verlauf von 40 Tagen nach der Antianaphylaxie hervorrufenden Injektion wiederum anaphylaktisch geworden zu sein. Er betrachtet denn auch die Antianaphylaxie als ein zeitweiliges Verschwinden der Anaphylaxie. Der Zustand der Antianaphylaxie tritt sofort nach der Versuchsinjektion auf, so daß das Tier direkt nach bestandenem anaphylaktischen Shock antianaphylaktisch geworden ist. Die Antianaphylaxie tritt nicht nur nach einer bestandenen anaphylaktischen Reaktion auf, sondern kann auch auf andere Weise hervorgerufen werden, ohne daß von irgendwelcher vorhergehenden Reaktion die Rede zu sein braucht. So erhält man Antianaphylaxie: Bei einer zu großen ersten Dosis Antigen, bei der täglichen Einspritzung von großen Mengen Antigen, beim Einspritzen von Antigen während des Inkubationsstadiums. Auf die letzte Art und Weise vorgehend, hat man Sorge zu tragen, daß die zweite Einspritzung wenigstens 48 Stunden nach der ersten erfolgt. Besredka und Miss Steinhardt (5) fanden nämlich, daß die Antianaphylaxie bei Meerschweinchen, welche innerhalb 48 Stunden nach der ersten Injektion zum zweitenmale eingespritzt wurden, nicht auftrat, sondern die Tiere zur gewöhnlichen Zeit anaphylaktisch wurden.

Auch in der Periode voller Anaphylaxie kann man Antianaphylaxie hervorrufen. Man sorge jedoch dafür, daß die einzuspritzende Menge Antigen unter der tödlichen Dosis bleibt. In diesem Falle erhält man wieder Antianaphylaxie nach einer bestandenen Reaktion. Nach Gay und Southardt (7) ist die auf diese Weise hervorgerufene Antianaphylaxie, also mit großen, jedoch nicht tödlichen Dosen Pferdeserum, bei mit diesem Serum überempfindlich gemachten Meerschweinchen von vorübergehender Art. Sie verschwindet, nach ihnen nach 2—3 Monaten, nach welcher Periode die Tiere wieder überempfindlich geworden sind.

Merkwürdig, das Problem jedoch nicht einfacher machend, ist der Befund, welchen Pfeiffer und Mita (8) bei ihrem Studium bezüglich des Verlaufs der Temperatur als spezifische anaphylaktische Reaktion gemacht haben. Hierbei gelangten sie zu der Tatsache, daß die Aufhebung des anaphylaktischen Zustandes auch durch die Injektion anderer Eiweißarten, als der für die Vorbehandlung gebrauchten, geschehen kann. Es gelang ihnen sogar, durch eine Peptoninjektion auf diese Weise Antianaphylaxie zu erlangen.

Nach M. Friedemann (9) erhält man keine Antianaphylaxie bei Kaninchen, welche mit roten Blutkörperchen von Rindern behandelt wurden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei jeder wiederholten Injektion tritt in diesem Falle ein anaphylaktischer Shock auf.

Das auf verschiedene Weise stattfindende Auftreten von Antianaphylaxie läßt sich stets auf einfache Weise durch die Theorie der Antikörper erklären. Man hat sich die Frage gestellt, ob das Serum eines antianaphylaktischen Tieres imstande sei, der antianaphylaktischen Reaktion bei einem sensibilisierten Tier entgegenzutreten.

Otto (6), Besredka und Miss Steinhardt (5) fanden, daß dies nicht zutraf. Nach Gay und Southardt (10) scheint es im Gegenteil, daß das bei Tieren eingespritzte antianaphylaktische Serum diese Tiere für eine später zu machende Probeinjektion überempfindlich, statt refraktär macht.

Es ist sehr interessant, zu erforschen, mit welch minimalen Mengen Eiweißantigen man die Anaphylaxie hervorrufen kann. So fanden Rosenau und Anderson (11), das bei Meerschweinchen $^1/_{250}$ bis $^1/_{1000000}$ ccm Pferdserum genügt, um diese Tiere für Pferdeserum überempfindlich zu machen. Denn wenn man ein derartiges Meerschweinchen zum zweitenmale mit Pferdeserum einspritzt, jetzt mit $^1/_{10}$ ccm, dann wird das Tier in den meisten Fällen hierauf reagieren.

Auch die für die passive Anaphylaxie benötigte Menge Serum ergab sich als gering. Otto, Gay und Southardt (12) fanden, daß 0,1 ccm anaphylaktisches Serum bei Meerschweinchen genügt, um diese Tiere für eine intraperitoneale Injektion von 5 ccm Pferdeserum passiv-anaphylaktisch zu machen. Nimmt man bei kleinen Versuchstieren als erste Dosis 10 ccm Pferdeserum, dann wird die Anaphylaxie viel später auftreten, als bei kleineren Mengen. Bei noch stärkeren Dosen erhält man keine Anaphylaxie mehr, sondern es tritt Antianaphylaxie auf, sich ergebend aus dem Nichtreagieren bei Reininjektion zu einer Zeit, wenn bei einem mit kleiner Dosis sensibilisierten Tier wohl Reaktion auftritt.

Bei der durch Mikroorganismen verursachten Anaphylaxie stellten Kraus und Doerr (13) fest, daß man Meerschweinchen, durch Unter-die-Haut-bringen von $^1/_{20}$—$^1/_{100}$ Oese Cholera- oder Typhuskultur, anaphylaktisch machen kann.

Außer der Menge Antigen scheint auch der Zeitpunkt, nach welchem die Einspritzung wiederholt wird, von großer Bedeutung zu sein. Die Anaphylaxie scheint nämlich erst nach Verlauf einer gewissen Anzahl Tagen aufzutreten. Diese Zeit nennt man die Inkubationszeit. Spritzt man einem Tier vor Ablauf dieser Inkubationszeit aufs neue dasselbe Antigen ein, so tritt nicht nur keine Reaktion auf, sondern wird man bei genügender Menge Antigen selbst Antianaphylaxie erhalten können. Eine kleine, während der Inkubationszeit eingespritzte Menge Antigen wird nur eine Verlängerung dieser Periode verursachen können. Obwohl die Inkubationszeit nicht immer gleich lang zu sein scheint, kann man für Laboratoriumstiere 10—12 Tage als Durchschnitt annehmen. Beim Menschen beträgt die Inkubationsperiode durchschnittlich 8—13 Tage, während jedoch in vielen Fällen bereits nach 6 Tagen Reaktion auftreten kann. Bei großen Haustieren, Pferden, Rindern, Schweinen, ergibt sich von einer Inkubationsperiode von durchschnittlich 12—14 Tagen nichts.

Bei Milzbrand-, Rauschbrand- und Rotlaufimpfungen sind nach der zweiten, 12—14 Tage nach der ersten unternommenen Impfung, niemals, weder infolge der Kultur-, noch durch die Serumreinjektion anaphylaktische Erscheinungen festgestellt. Die Inkubationszeit scheint bei diesen Tieren viel ausgedehnter zu sein.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Will man bei seinen Versuchen über diesen Gegenstand sicher sein, daß der Zustand der Anaphylaxie eingetreten ist, so verschiebt man die 2. Injektion bei Laboratoriumstieren am besten in die Zeit von 3 Wochen nach der ersten. Ist das Tier durch die erste Einspritzung sensibilisiert, dann wird es sicher nach dieser Zeit auf die Probeinjektion reagieren.

Ist der anaphylaktische Zustand einmal eingetreten, dann bleibt er in der Regel lange bestehen. v. Pirquet und Schick (14) fanden beim Studium der Erscheinungen nach Einspritzung von Pferdeserum (Diphtheriestreptokokkenserum), daß noch Reaktion auftrat, wenn nach 6 Monaten die Reinjektion geschah. Es sind selbst Fälle bekannt, in denen nach einem Zeitverlauf von $1^1/_2$, ja selbst von $7^1/_2$ Jahren noch Reaktion auftrat. Bei Rindern sind, wie sich später bei der Beschreibung der Untersuchungen noch ergeben wird, Fälle von Anaphylaxie, selbst mit tödlichem Verlauf vorgekommen, während zwischen der letzten und vorletzten Injektion reichlich 1 Jahr verlaufen war.

Die passive Anaphylaxie, die bereits einige Stunden nach der Einspritzung beim nicht vorbehandelten Versuchstier auftritt, scheint nach Gay, Southardt und Otto (12) wenigstens 15 Tage bestehen zu bleiben. Es scheint nicht empfehlenswert, den passiv-anaphylaktisch gemachten Tieren bereits am selben Tage die Probeinjektion mit Antigen zu verabreichen. Besser ist es, die Probeinjektion wenigstens 24 Stunden später vorzunehmen, so daß das anaphylaktische Serum genügend Zeit hat, seinen Einfluß auf den nicht vorbehandelten Organismus auszuüben.

Nach M. Friedemann (9) muß man mit der durch rote Blutkörperchen verursachten Anaphylaxie eine Ausnahme machen. Bei seinen Versuchen ergab sich, daß die passiv zu übertragende Reaktion hierbei besser gelingt, wenn die Probeinjektion mit den roten Blutzellen direkt nach der Einspritzung des anaphylaktischen Serums geschieht, während selbst beim gemischten Einspritzen die Reaktion augenblicklich eintrat.

Die sich beim Menschen nach Injektion und Reinjektion von Pferdeserum (Diphtherie- und Antistreptokokkenserum) offenbarenden Erscheinungen sind sehr interessant. v. Pirquet und Schick (14) haben diese durch sie unter dem Namen „Serumkrankheit" zusammengefaßten Erscheinungen sehr ausführlich studiert. Es scheint, daß in vielen, jedoch nicht in allen Fällen bereits nach der ersten Seruminjektion mehr oder weniger heftige Erscheinungen auftraten. Das Auftreten dieser Störungen, welche sowohl lokaler als auch allgemeiner Art sein können, ist an einen gewissen Zeitverlauf, ein Inkubationsstadium, gebunden. Die lokalen Reaktionen bestehen hauptsächlich im Auftreten von häufig sehr ausgedehnten und schmerzhaften Oedemen an der Stelle der Seruminjektion. Die allgemeinen Reaktionen äußern sich vorzugsweise in Temperaturveränderungen, Exanthemen, Drüsenschwellungen, schmerzhaften Gelenken, Oedemen an verschiedenen Stellen des Körpers. Diese nach der ersten Injektion auftretenden Erscheinungen offenbaren sich sehr selten vor dem sechsten Tage nach der Injektion. In den meisten Fällen treten die Erscheinungen 8—13 Tage nach der Injektion auf.

Bei Reinjektion konnten v. Pirquet und Schick (14) die auftretenden Reaktionen unterscheiden in solche, welche direkt oder höchstens 24 Stunden nach der Reinjektion, und in solche, welche nach Verlauf von einigen Tagen auftraten. Die erste, direkt oder höchstens

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

24 Stunden nach der Reinjektion auftretende Reaktion wurde von ihnen „sofortige Reaktion“ genannt. Diese konnte sowohl lokal als auch allgemein sein.

Die erste, die „sofortige Lokalreaktion“, sich äußernd als ein intensives Oedem der Injektionsstelle, kommt viel mehr vor als die „sofortige Allgemeinreaktion“, welche sich vornehmlich durch Fieber und Exantheme äußert.

Abhängig von der Zeitdauer zwischen erster und zweiter Injektion tritt bei Reinjektion in vielen Fällen außer der „sofortigen Reaktion“ noch eine andere Reaktion auf. Ist dies der Fall, dann beobachten wir, wie nach Ablauf der „sofortigen Reaktion“ einige Tage der Ruhe folgen, bevor die durch v. Pirquet und Schick (14) mit dem Namen „beschleunigte Reaktion“ gekennzeichneten Symptome aufzutreten beginnen. Gleichwie nach der ersten Injektion die Reaktionserscheinungen einem Inkubationsstadium unterworfen sind, ist auch die „beschleunigte Reaktion“ an eine derartige Inkubationszeit gebunden. Das Inkubationsstadium nach Reinjektion scheint jedoch kürzer zu sein (5—6 Tage) als das Inkubationsstadium bei der ersten Injektion (8—13 Tage). Nicht nur das Inkubationsstadium scheint bei Reinjektion verkürzt zu sein, sondern auch die Reaktion selbst verläuft heftiger, obwohl über eine kürzere Zeitdauer als nach erster Injektion. Uebrigens stimmen die Symptome der „beschleunigten Reaktion“ vollständig mit jenen überein, welche nach Verlauf des Inkubationsstadiums nach erster Injektion auftreten. Der Unterschied liegt nur in dem kürzeren Inkubationsstadium und dem stürmischeren Verlauf der Erscheinungen nach Reinjektion.

Bei Reinjektion kann sich die „sofortige Reaktion“ allein offenbaren, jedoch können auch beide Reaktionen aufeinander folgen, während auch Fälle vorkommen, in denen nur die „beschleunigte Reaktion“ auftritt. Dieses ist von dem Zeitpunkte abhängig, an dem die Reinjektion geschieht. Wenn das „Intervall“ zwischen erster und zweiter Injektion beträgt: 12—40 Tage, dann tritt nur die „sofortige Reaktion“ auf; $1^1/_2$—6 Monate, so folgt auf die „sofortige Reaktion“ nach Verlauf des Inkubationsstadiums die „beschleunigte Reaktion“; mehr als 6 Monate, dann tritt nur die „beschleunigte Reaktion“ auf.

Das Auftreten von Symptomen nach Verlauf einer Inkubationszeit, nach erster oder wiederholter Injektion, ist bei Tieren nicht bekannt. Wir kennen hier nur die Reaktionserscheinungen, welche sich direkt oder sehr kurz nach der Injektion offenbaren. v. Pirquet und Schick (14) selbst fanden bei ihren Experimenten an Kaninchen, wie bei diesen Tieren nach wiederholten subkutanen Seruminjektionen nur eine lokale Reaktion bemerkbar war. Von einer Serie Erscheinungen, wie sie ihnen bei der „Serumkrankheit“ des Menschen bekannt waren, konnten sie bei diesen Versuchstieren nichts wahrnehmen. Es ergab sich ihnen nur, daß bei Reinjektion mit demselben Serum an der Stelle der Reinjektion Oedem auftrat. Gleichzeitig konnten sie bestätigen, daß diese auftretende lokale Reaktion von spezifischer Art war, wie bereits durch Arthus (15) nachgewiesen war. Wies doch Arthus (15) nach, daß die lokale Reaktion bei Kaninchen nur dann auftrat, wenn bei Reinjektion von demselben Serum (Antigen), womit die erste Injektion geschehen war, Gebrauch gemacht wurde. Er studierte die Symptome sehr ausführlich, welche sich nach wiederholter subkutaner Seruminjektion bei Kaninchen äußern können. Infolgedessen spricht man vom „Arthusschen Phänomen“.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Arthus (15) spritzte bei einem Kaninchen 7 Tage hintereinander jeden Tag 5 ccm Pferdeserum subkutan ein. Nach den drei ersten Einspritzungen tritt nach einigen Stunden Resorption des Serums ein. Nach der vierten Einspritzung bildet sich an der Injektionsstelle ein weiches Infiltrat, welches erst nach 2—3 Tagen verschwindet. Nach der fünften Einspritzung ist das sich bildende Infiltrat von mehr harter Konsistenz, ödematös und resorbiert erst nach Verlauf von 5—6 Tagen. Nach der sechsten Einspritzung tritt eine wochenlang andauernde Veränderung in dem unter der Haut liegenden Zellengewebe auf. Nach der siebenten Einspritzung ist die Veränderung noch stärker, nach einigen Wochen bildet sich eine tiefe, nekrotische Wundfläche, von welcher später eine Narbe zurückbleibt. Bei einem derartigen, das typische Phänomen von Arthus aufweisenden Kaninchen scheint die lokale Reaktion an der Injektionsstelle des artfremden Serums, nach Maßgabe der Wiederholung der Einspritzung, um so höher zu werden und um so länger bestehen zu bleiben.

Wenn man beim Studium der Anaphylaxie die Probeinjektion anstatt subkutan intravenös, intraperitoneal, intracardial oder intracerebral verrichtet, um das Auftreten einer Reaktion möglichst sicher zu erzielen, so verläuft diese in der Regel zu schnell, um für das Auftreten und das Studium von Symptomen Zeit übrig zu lassen, wie solche durch v. Pirquet und Schick (14) bei lediglich subkutaner Einspritzung erlangt wurden.

Die anaphylaktischen Störungen treten bei Tieren nicht so konstant und nicht so deutlich auf, wenn die Versuchsinjektion subkutan geschieht Otto (16). Zum Zwecke des Studiums der Anaphylaxie wird man denn auch nicht die subkutane, sondern die intravenöse oder intraperitoneale Einspritzung wählen. Auch dann ist von einem konstanten Auftreten der Anaphylaxie noch nicht viel zu erwarten. Verschiedene Forscher spritzen intracerebral oder intracardial ein, eine Operation, deren Schwierigkeiten jedoch, meiner Meinung nach, bei kleinen Tieren, wie Meerschweinchen, die häufig so wie so geringen anaphylaktischen Erscheinungen undeutlicher machen. Bei den nachfolgend zu beschreibenden Versuchen ist denn auch von dieser Methode kein Gebrauch gemacht.

Seit der ersten Beobachtung der wichtigen Erscheinung der Anaphylaxie hat man diese theoretisch zu erklären versucht. So gelangte man zu verschiedenen, die sich offenbarenden Erscheinungen möglichst genau zu erklären versuchenden Theorien. Gerade durch das Bestreben, das letztere zu erreichen, wurden einzelne dieser Theorien wahrscheinlich sehr kompliziert.

Anfangs frug man sich, ob die Anaphylaxie durch kumulative Wirkung des in den Organismus gebrachten Giftes erklärt werden könne. Dies schien nicht der Fall zu sein, denn die Anaphylaxie konnte mit für den Organismus als ganz unschuldig zu betrachtenden Stoffen, wie Milch und Hühnereiweiß, hervorgerufen werden. Ueberdies erhält man bei einer kumulativen Wirkung eine um so heftigere Reaktion, je näher die Verabreichung der verschiedenen Giftdosen aufeinander folgt.

Bei der Anaphylaxie geschieht gerade das Gegenteil. Abgesehen noch von der Inkubationsdauer, sehen wir bei der Anaphylaxie die Reaktion auf die wiederholten Einspritzungen um so heftiger ausfallen, je mehr Zeit (innerhalb gewisser Grenzen) zwischen der vorbereitenden,

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der sensibilisierenden und der den anaphylaktischen Shock erweckenden, der eigentlichen Probeinjektion, verlaufen ist.

Noch mehr ging bereits aus Versuchen von Richet (17) mit Mytilo- und Aktinokongestin und aus Versuchen von Pozerski (18) mit Papain die absolute Unhaltbarkeit der Hypothese einer kumulativen Wirkung hervor. Ihre Versuchstiere zeigten heftige Symptome oder starben nach Einspritzung einer Giftdosis, die zusammen mit der zuerst eingespritzten Menge eine Gesamtdosis ausmachte, die, bei Kontrolltieren eingespritzt, als Einzeldosis ohne Wirkung blieb, weil sie beträchtlich kleiner war als die „Dosis letalis".

Als nun die Erklärung der anaphylaktischen Wirkungen durch kumulative Wirkung sich deutlich als unmöglich ergab, kam man von selbst auf die Idee, die Ursache der Anaphylaxie, analog der Immunitätslehre, in der Bildung von Antikörpern zu suchen. Die dem Zustand der Anaphylaxie eigentümlichen Antikörper schienen mit Antitoxinen und Präzipitinen nicht identisch zu sein. Theobald Smith (19) hatte die Erfahrung gemacht, daß bei der Wertbestimmung von Diphtherieserum nach der Ehrlichschen Methode am Leben gebliebene Meerschweinchen sehr empfindlich für eine gleiche Mischung von Diphtherietoxin-Antitoxin geworden waren. Wurden sie später nochmals mit einer derartigen Mischung eingespritzt, so blieben sie nicht am Leben wie das erste Mal, sondern sie starben bald unter Vergiftungssymptomen. Otto (20) untersuchte und beschrieb diese typischen Erscheinungen, welche er unter dem Namen „Theobald Smithsches Phänomen" zusammenfaßte, und welche hauptsächlich aus bald nach der Injektion auftretender Unruhe, Defäkation, Urinieren, Krämpfe und Dyspnoe zu bestehen scheinen. Schließlich tritt unter „Coma" der Tod ein oder, was auch vorkommt, das Tier erholt sich nach einiger Zeit, es bleibt am Leben. Nach M. Friedemann (21) ist auch die allgemeine Hyperalgesie der Haut ein sehr typisches Symptom beim „Theobald Smithschen Phänomen". Aus den Versuchen von Otto (20) und auch von Rosenau und Anderson (11) ging hervor, daß das „Theobald Smithsche Phänomen" ebensogut durch Einspritzungen mit normalem Pferdeserum erweckt werden konnte. Dieses war von großer Bedeutung, denn daraus erhellte, daß das Auftreten der Anaphylaxie nicht im geringsten mit dem Diphtherieantitoxingehalt des Pferdeserums in Verbindung stand.

Die Antikörper, so wie sie sich bei der Anaphylaxie bilden, können also mit Antitoxinen nicht identisch sein. Merkwürdig ist es, daß das Diphtherietoxin nicht vollständig gleichgültig zu sein schien, obwohl es für das Zustandekommen des „Theobald Smithschen Phänomens" absolut nicht notwendig war. Die Ueberempfindlichkeit von Meerschweinchen, welche eine Toxin-Antitoxinmischung erhalten hatten, schien stärker zu sein, als die Ueberempfindlichkeit, welche man bei Meerschweinchen mit normalem Pferdeserum erhielt.

Die im Laufe der letzten Jahre auf tierärztlichem Gebiete vorgekommenen Fälle von Anaphylaxie betrafen fast ausnahmslos außer mit Milzbrand-(Pferde)Serum, zugleich mit Milzbrandvaccin behandelte Rinder. So viel bekannt, ist bis heute nur einmal Anaphylaxie ohne Mitwirkung von Milzbrandvaccin konstatiert. Dieses betraf Kälber, welche nach Reinjektion mit Serum gegen die septische Pleuropneumonie reagierten. Sollte möglicherweise, gleichwie das Diphtherietoxin, auch

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

das Milzbrandvaccin prädisponierend auf das Zustandekommen der Anaphylaxie wirken können? Der Beweis hierfür ist nicht geliefert.

Den direkten Beweis, daß das anaphylaktisierende Prinzip nicht mit dem toxischen Prinzip im Antigen identisch ist, findet man in den Untersuchungen von Doerr und Raubitschek (22). Diese Forscher experimentierten mit dem giftigen Aalserum bei Meerschweinchen. Bei Erhitzung bis auf 58° während einer halben Stunde sahen sie, daß das Serum bei intraperitonealer Einspritzung seine giftige Wirkung für Meerschweinchen verloren hatte, während es noch wohl sensibilisierend wirkte und sogar bei sensibilisierten Meerschweinchen den anaphylaktischen Shock zu erwecken vermochte.

Bei Rinderserum wurde dasselbe bei einer Erhitzung bis 60° konstatiert. Bei dieser Temperatur wird das Gift vernichtet, während das anaphylaktisierende Prinzip unangetastet bleibt. Daß das Rinderserum für Meerschweinchen primär-toxische Stoffe zu enthalten scheint, ergibt sich aus der Beschreibung der Versuche.

Bei subkutaner Einspritzung von Meerschweinchen mit Rinderserum trat häufig nach der ersten Einspritzung ein ziemlich starkes, nach einiger Zeit wieder vollkommen resorbiertes, lokales Oedem auf. Thomassen (23) konstatierte bereits, daß nach subkutaner Einspritzung eines gewissen Quantums sterilen Rinderserums bei Kaninchen und Meerschweinchen zuerst ein ziemlich starkes Oedem auftrat und weiter nach einigen Tagen die Haut zu mumifizieren begann. Beim Aalserum gelang es auch, das Toxin vom anaphylaktisierenden Prinzip vermittelst Säure zu scheiden. Man wußte bereits aus Versuchen von Morgenroth (24) und Doerr (25), daß Kobra-, Diphtherie- und Dysenteriegift ihre toxischen Eigenschaften unter dem Einfluß von Säure verlieren, während die vergiftende Wirkung nach Neutralisierung der Säure zurückkehrt. So auch beim Gift aus dem Aalserum, nur mit dem Unterschiede, daß hier nach Neutralisierung der Säure die vergiftende Wirkung nicht mehr zurückkehrt. Doerr und Raubitschek (22) fanden, daß Aalserum, dem man vermittelst Säure das toxische Prinzip entnommen hatte, doch noch Meerschweinchen zu sensibilisieren und den anaphylaktischen Shock hervorzurufen vermochte. Das toxische Prinzip des Antigens kann also vollständig vom anaphylaktisierenden Prinzip differieren.

Hamburger und Moro (26) meinten die durch Serumeinspritzungen verursachten Erscheinungen der Wirkung von Präzipitinen zuschreiben zu müssen. Sobald die Präzipitine mit Präzipitinogen in Berührung kommen, sollte sich ein Präzipitat bilden, wodurch kapillare Embolieen, welche als die Ursache der auftretenden Erscheinungen betrachtet werden müßten, verursacht werden sollten.

Diese auch durch Marfan, Le Play und von Rovere (27) angenommene Theorie scheint jedoch den Tatsachen zu widersprechen. Es besteht keine Beziehung zwischen dem Präzipitingehalt der anaphylaktisch gemachten Versuchstiere und den passiven sensibilisierenden Eigenschaften ihres Serums. Ueberdies kann nach Pick und Yamanouchi (28) die Anaphylaxie mit Antigenen, bei welchen das Auftreten von Präzipitinen im Organismus ausgeschlossen ist, erzeugt werden. Auch können, nach Angabe der Literatur, Hunde, die bestimmt keine Präzipitine bilden, unter bestimmten Bedingungen anaphylaktisch gemacht werden.

Nachdem durch Rostoski, Michaelis und Oppenheimer (29) nachgewiesen worden war, daß sich in vivo kein Präzipitat bildet, konnten

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

die Erscheinungen nicht mehr der Bildung von Präzipitatembolieen zugeschrieben werden. v. Pirquet (30) nahm an, daß das Antigen eine Veränderung in der „Reaktionsfähigkeit“ des Organismus hervorbringe, so daß dieser, wie er es ausdrückte, „allergisch“ werde. Ein sich im Zustande der „Allergie“ befindender Organismus besitzt nach v. Pirquet anaphylaktische Eigenschaften. Eine Erklärung der Tatsachen wurde hiermit nicht gegeben.

Gay und Southardt (10) behaupten, daß bei erster Einspritzung von Antigen bei einem normalen Tier ein Teil dieses Serums unverändert in Zirkulation bleibt, während der Rest ausgeschieden wird. Den im Organismus zurückbleibenden Teil nennen sie „Anaphylaktin“, und betrachten dies als die Ursache der Ueberempfindlichkeit. Das Anaphylaktin reizt die Zellelemente fortwährend und erhöht dadurch ihre Avidität zum Antigen. Die passive Anaphylaxie sollte dann dadurch verursacht werden, daß mit dem anaphylaktischen Serum Spuren von Anaphylaktin eingespritzt würden.

Wenn man in Betracht zieht, mit welch minimalen Mengen Antigen die Anaphylaxie verursacht werden kann, scheint es wohl nicht denkbar, daß davon noch ein Teil unverändert lange Zeit im Organismus zurückbleibt und ferner, daß mit demselben sogar die Ueberempfindlichkeit auf normale Tiere übertragen werden kann.

Auf Grund verschiedener, bei späteren Untersuchungen gefundener Tatsachen kommen Gay und Southardt (31) zu dem Schlusse, daß die Ueberempfindlichkeit cellulär sei, und daß jede Hypothese bezüglich der Bildung von Antikörpern ausgeschlossen werden muß.

Vaughan und Wheeler (32) vertreten eine vermittelnde Ansicht zwischen den Theorieen von Richet, Nicolle einerseits und derjenigen von Besredka andererseits. Es bildet sich, nach ihnen, jedesmal, wenn man einem nicht vorbehandelten Organismus ein Antigen einspritzt, ein in diesem Organismus im Zustande eines Profermentes anwesend bleibendes Ferment. Dieses Proferment setzt sich in aktives Ferment um, sobald man das Antigen zum zweitenmale einspritzt. Dieses Ferment heftet sich an das Antigen und spaltet dieses in einen toxischen und einen nicht toxischen Teil. Der toxische Teil schädigt die für das Leben wichtigsten Zellelemente, wodurch der anaphylaktische Shock auftritt. Heilner (33) bringt eine gleichartige Fermenttheorie. Richet (34) erklärt die Anaphylaxie durch Giftwirkung auf die Zellen im allgemeinen und auf die Nervenzellen im besonderen. Das anaphylaktisierende Antigen ist das „Kongestin“. Durch Einspritzung des „Kongestin“ bildet sich das „Toxogenin“. Dieses „Toxogenin“ ist im Serum überempfindlicher Tiere vorhanden, ist für den Organismus unschädlich und läßt sich passiv auf normale Tiere übertragen.

Das „Toxogenin“ besitzt die Eigenschaft, bei der Berührung mit dem „Kongestin“ zur Bildung eines dritten Stoffes, des eigentlichen Giftstoffes, nämlich des „Apotoxin“, Anlaß zu geben.

Dieses „Apotoxin“ verbindet sich speziell mit den Nervenzellen und verursacht dadurch die anaphylaktischen Erscheinungen.

Besredka (35) stellte unabhängig von Richet eine Theorie auf, welche auch die Bildung eines spezifischen Stoffes, nämlich des Sensibilisin, annahm, welcher Stoff mit dem Toxogenin von Richet als identisch betrachtet werden kann. Dieses Sensibilisin ist thermostabil und verträgt 55—60° Temperatur. Es kann mit dem Serum auf andere

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tiere übertragen werden. Im Antigen nimmt Besredka (35) zwei verschiedene Stoffe an, nämlich Sensibilisinogen und Antisensibilisin. Das Sensibilisinogen ist thermostabil, wirkt wie Antigen. Durch seine Wirkung auf den Organismus entsteht das Sensibilisin.

Rosenau und Anderson (36) fanden nach 6 Stunden langer Erhitzung von Pferdeserum das Sensibilisinogen noch wirksam. Nachdem sie 15 Stunden auf 100° erhitzt hatten, fanden sie, daß es unwirksam geworden war. Als Beweis für die außerordentliche Resistenz des sensibilisierenden Prinzips sei erwähnt, daß es Uhlenhuth und Haendel (37) gelang, Anaphylaxie mit Extrakten von Mumien zu erhalten, ferner mit Extrakten einer ca. 80 Jahre alten Rinderplacenta, und mit eingetrocknetem, vollständig verdorbenem, 14 Jahre altem Blut. Weder Chloroform, noch Trikresol und Formaldehyd konnten dem Pferdeserum die anaphylaktisierende Wirkung entziehen. Das Antisensibilisin ist thermolabil. Wohl widersteht es, nach Rosenau und Anderson (36), der Wirkung von Fermenten, Alkaloiden, Salzen, sogar dem Einfrieren und Auftauen.

Besredka (35) fand, daß auf 56—100° erhitztes Pferdeserum mehr und mehr seine toxischen Eigenschaften (Antisensibilisin) verliert, während es seine anaphylaktisierenden Eigenschaften (Sensibilisinogen) behält. Das erhitzte Antigen schien sogar um so stärker zu sensibilisieren, je stärker es erhitzt worden war (Milch 15 Minuten lang auf 120° erhitzt).

Erhitzt man unverdünntes Serum, welches nicht durch Zufügung von „Harnstofflösung“ inkoagulabel gemacht ist, also Festserum, auf 100°, was dann wieder aufgelöst (suspendiert) wird, so kann man damit ebenso gut die Anaphylaxie erzeugen, wie mit Nativserum. Erst bei Erhitzung von Festserum auf 134° wird es zur Erzeugung der Anaphylaxie ungeeignet. Bei passiver Anaphylaxie können die Erscheinungen bei passiv sensibilisierten Tieren nur mit nicht erhitztem Serum erzeugt werden. Diese Befunde scheinen zu beweisen, daß die in Betracht kommenden Stoffe an die Eiweißstoffe des Serums, mit dessen Denaturierung sie mit zugrunde gehen, gebunden sind.

Das Sensibilisin (Toxogenin von Richet) entsteht nach einer Inkubationszeit von 12 Tagen. Es zirkuliert nicht im Blute allein, sondern fixiert sich auf bestimmte Elemente des Zentralnervensystems. Daß es auch zirkuliert, beweist die passive Anaphylaxie. Die Bindung an die Nervenzellen geht aus der Tatsache hervor, daß die anaphylaktischen Erscheinungen durch Einspritzung ins Gehirn erzeugt werden können, und auch aus dem nervösen Charakter der anaphylaktischen Symptome. Der anaphylaktische Shock entsteht durch die Vereinigung von Sensibilisin und Antisensibilisin in den Nervenzellen. Geschieht diese Wechselwirkung schnell, so tritt Anaphylaxie auf, geschieht sie langsam, so beobachtet man keine Erscheinungen.

Besredka (38) hat noch vor kurzem diese Theorie in dem Sinne modifiziert, daß er seine Hypothese, das angebliche Gebundensein des sensibilisierenden und des toxischen Prinzips an zwei verschiedene Stoffe, bestimmt aufgegeben hat. Er nimmt nun an, daß man es hierbei nicht mit zwei verschiedenen, im Antigen anwesenden Substanzen zu tun hat, sondern mit zwei verschiedenen Eigenschaften oder Funktionen ein und desselben Stoffes. Das Sensibilisinogen und Antisensibilisin sind also in der Substanz gleich, nur in der Wirkung sind sie verschieden. Ihre Differenz bezüglich der Thermoresistenz erhält er jedoch aufrecht.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nicolle (39) wendet die allgemeine Theorie von der Wirkung der Antikörper auf den speziellen Fall der Anaphylaxie an. Nach ihm entstehen nach Einspritzung eines Antigens zwei Arten von Antikörpern, nämlich lytische oder verflüssigende und koagulierende. Die lytischen Antikörper wirken auflösend auf die Antigene ein und machen einen giftigen Bestandteil daraus frei. Die koagulierenden Antikörper verdichten die Antigene dadurch, daß sie diese koagulieren und präzipitieren. Im anaphylaktischen Stadium tritt ein lytischer Antikörper auf. Er wirkt spezifisch auf das Antigen und macht einen giftigen Stoff daraus frei, wodurch die Reaktion verursacht wird.

Tritt nach Verlauf des anaphylaktischen Stadiums aktive Immunität auf, dann tritt ein das Antigen durch Koagulation unschädlich machender koagulierender Antikörper auf.

Geht die lytische Wirkung schnell vor sich, so wird der anaphylaktische Shock heftig sein. Verläuft die lytische Wirkung langsam, dann wird man kaum Reaktion bemerken.

Levaditi (40) betrachtet die Anaphylaxie mit der Immunität als in das Gebiet der „Verdauungs- und Assimilierungsphänomene“ gehörig. Es ist also ein allgemeiner Prozeß, bei dem die Giftigkeit des Antigens außer Betracht bleibt. Jeder Organismus antwortet auf die parenterale Verabreichung jeder fremden Eiweißart durch die Bildung von spezifischen Stoffen, die Antikörper, welche imstande sind, die Eiweißstoffe zu verarbeiten und sie assimilierbar zu machen. Diese Antikörper verursachen, gleichwie die Fermente, eine ganze Serie von Spaltungsprodukten der Eiweißantigene. Je nach der größeren oder geringeren Stärke der Aktivität dieser Antikörper steht der Prozeß der Umsetzung von Antigen auf verschiedener Höhe der Serie still, wobei es passieren kann, daß der Zerteilungsprozeß bei Produkten, welche für den Organismus äußerst schädlich sind, aufhört. Im Stadium der Anaphylaxie wird die Umsetzung unvollkommen sein, wobei es zur Bildung giftiger Substanzen kommt. Im Immunitätsstadium wird die Umsetzung der Antigene vollkommen sein, wobei die Bildung schädlicher Substanzen vermieden wird.

Allmählich sind neue Theorieen aufgestellt worden, welche die Erklärung der Anaphylaxie begreiflich zu machen suchen, ohne daß man eine Anzahl Benennungen zu verstehen braucht, wie dies z. B. bei der Theorie von Besredka (35) notwendig ist. Wie bei der Immunitätslehre spricht man einfach von Antigen und Antikörper. Wenn dabei noch die Wirkung der Alexine in Betracht gezogen wird, so kommt man mit diesen Begriffen wieder ganz zu demselben Fundament, wie bei der Immunitätstheorie. Solange die Identität der Immunitätskörper und der anaphylaktischen Antikörper nicht erwiesen ist, hat man beide Arten von Antikörpern auseinander zu halten.

Daß die Alexine wahrscheinlich bei der Anaphylaxie eine Rolle spielen, geht aus dem Abnehmen des Alexingehaltes bei einem Versuchstier, das den anaphylaktischen Shock überstanden hat, hervor, wie durch Friedberger und Hartog (41), Sleeswijk (42) und auch durch Fleischmann und Michaelis (43) nachgewiesen werden konnte.

Nachdem sie den verringerten Alexingehalt nach anaphylaktischer Reaktion festgestellt hatten, ordneten Friedberger und Hartog (44) Versuche an, welche den Zweck verfolgten, die Alexine möglichst an der Mitwirkung beim Zustandekommen der Anaphylaxie zu verhindern. Sie suchten nach Stoffen, welche in vitro Komplementbindung entgegen-

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

treten konnten, und fanden, daß dies mit hypertonischer Salzlösung der Fall war.

Das Ausbleiben des anaphylaktischen Shocks, oder wenigstens der mildere Verlauf der Reaktion bei Versuchen mit Salzinjektionen von Friedberger und Hartog (44) beruht demnach auf der Idee, daß die Alexine durch die Salzinjektionen die Verbindung zwischen Antigen und anaphylaktischem Antikörper verhinderten.

Sleeswijk (42) fand, daß der Alexingehalt bei Meerschweinchen in der Zeit, während welcher die anaphylaktischen Erscheinungen ihren Höhepunkt erreichten, deutlich abgenommen hatte. Direkt nach der intraperitonealen Injektion des Antigens ist der Alexingehalt unverändert; darauf nimmt er schnell ab und ist nach einer halben Stunde auf seinem niedrigsten Punkt angekommen. Bleibt das Tier am Leben, so nimmt der Alexingehalt wieder zu und übersteigt sogar das normale Niveau.

Friedberger (45) hat seit kurzem die Präzipitintheorie wieder in den Vordergrund gestellt. Bereits Hamburger und Moro (26) und auch Fleischmann und Michaelis (43) hatten auf die Bedeutung der Präzipitine bei der Anaphylaxie hingewiesen, ohne jedoch zu einer annehmbaren Erklärung der Erscheinungen zu gelangen.

Friedberger (45) ist der Meinung, daß die gegen das eingebrachte Antigen gebildeten Antikörper nur teilweise durch die produzierenden Körperzellen in der Zirkulation abgeschieden werden. Wohl bilden sie sich in verhältnismäßig großer Menge, bleiben jedoch noch in Verbindung mit den sie produzierenden Zellen; sie bleiben also gebunden. Diese fixierten Rezeptoren, welche nach ihm nichts anderes als die bekannten Präzipitine sind, besitzen eine große Affinität zum Antigen. Das gebundene Präzipitin und das Antigen kombinieren sich demnach miteinander, während diese Verbindung sekundär Komplemente anzieht. Die hierbei ablaufende Reaktion wird in den Antikörper produzierenden Zellen Stoffwechselstörungen verursachen, wodurch Vergiftungssymptome zustande kommen.

Poels (46) ist der Meinung, daß Immunität und Anaphylaxie auf vollständig gleiche Weise entstehen. Bei beiden begegnen wir drei Begriffen, nämlich Antigen, Antikörper und Alexin. Beide Prozesse haben ihre Entstehung der Bildung spezifischer Antikörper zu verdanken, welche die Eigenschaft besitzen, das von Natur im Körper vorkommende Alexin auf das eingespritzte Antigen, sei es Eiweiß oder toxisches Antigen in Bakterien, zu binden, demzufolge das Antigen neutralisiert oder gespalten wird.

Ist das Antigen ein Toxin, so sind die Produkte für den Körper ziemlich unschädlich, ist das Antigen ein Eiweiß, dann können die Spaltungsprodukte in hohem Maße giftig sein. Besonders wenn die Eiweißspaltung plötzlich geschieht, wird heftige Wirkung auftreten können. Auch bei der ersten Einspritzung wird Eiweiß gespalten, doch geschieht dies wegen des geringen Vorrats an natürlichen Antikörpern langsam, denn es beginnen sich dieselben gerade durch die erste Einspritzung zu vermehren. Daß diese Antikörper ähnlich wie bei der Immunität wirklich vorkommen, beweist die Tatsache, daß sich die Anaphylaxie gleichwie die Immunität passiv auf einen anderen Organismus übertragen läßt.

Bei jeder Eiweißanaphylaxie ist offenbar nur ein Antigen im Spiel, und darum wird auch nur ein Antikörper gebildet, während man beim

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Immunisieren, wobei die Bakterienanaphylaxie auftreten kann, es mit einem komplizierteren Prozeß zu tun hat.

Die Entstehung der durch Bakterien verursachten Anaphylaxie muß man dadurch erklären, daß man den Bakterienkörper als Eiweißantigen, unter Ausschluß von Toxin und Endotoxin, betrachtet. In den Bakterien muß man zwei Antigene annehmen, nämlich ein nicht toxisches Antigen, das Bakterieneiweiß, wodurch die Bakterienanaphylaxie entsteht, und ein immunisierendes Antigen, wodurch die Immunität entsteht. Beide Antigene geben, jedes für sich, Anlaß zur Bildung von Antikörpern.

Es entstehen somit zwei Arten von Ambozeptoren; der eine Ambozeptor besitzt die Fähigkeit, das Alexin mit dem Eiweißantigen zu binden, der andere bindet das Alexin mit dem immunisierenden Antigen.

Durch die Verbindung der ersten Gruppe entsteht die Anaphylaxie, durch die der letzteren Gruppe (Antitoxin, Bakteriolysin) werden die toxischen Antigene für den Körper unschädlich gemacht.

Obwohl nun, diesem Prinzip zufolge, es bei einem Tier nur einen Stoff gibt, nämlich das Alexin, durch den das immunisierende (toxische) Antigen der Bakterien neutralisiert, oder das eingeführte Eiweiß gespalten wird, so ist sowohl die Anaphylaxie als auch die Immunität spezifisch. Diese Spezifizität beruht auf dem Antikörper, der bezüglich seines Antigens scharf charakterisiert ist. Die Pluralität der Antikörper wird auch allgemein angenommen, während die Unität der Alexine, wenigstens was ihre Funktion anbetrifft, besonders durch Bordet vertreten wird. Mit Rücksicht auf die beinahe konstant auftretenden Erscheinungen von „Hämolyse" bei anaphylaktischen Reaktionen kommt Poels (46) zu der Ueberzeugung, daß die die Bildung hämolytischer Ambozeptoren und das Auftreten von Hypersensibilität veranlassenden Umstände in vielen Punkten miteinander übereinstimmende Vorgänge sind. Er stützt diese Ansicht auf folgende Erwägungen:

a) Mit dem eigenen Blute oder Serum kann man weder Anaphylaxie noch Hämolyse veranlassen. Autolysin und Autoanaphylaxie sind in der experimentierenden Immunitätslehre bis jetzt unbekannt.

b) Mit Serum eines artgleichen Tieres erhält man keine anaphylaktischen Erscheinungen; derartiges Blut gibt sehr inkonstante Hämolyse. Isolysin und Isoanaphylaxie gehen wieder miteinander parallel.

c) Mit Blut oder Serum phylogenetisch nicht verwandter Tiere tritt nach der Behandlung starke Hämolyse und hochgradige Anaphylaxie auf. Die Entstehung von Heterolysin und das Zum-Vorscheintreten von Anaphylaxie decken sich in dieser Hinsicht auch wieder.

Poels (46) betrachtet die Hämolyse nicht als die Ursache der anaphylaktischen Erscheinungen, sondern ist der Meinung, daß hinter der Erscheinung der Hämolyse noch vieles von eingreifender Art verborgen sein kann.

Friedberger und Hartog (47) und auch Sleeswijk (48) fanden Hämolyse bei Versuchstieren während des anaphylaktischen Shocks. Der letztere schließt daraus, daß bei der Anaphylaxie außer den Zellen des Zentralnervensystems, wie Besredka (35) angegeben hat, auch noch andere Körperzellen (rote Blutkörperchen) ins Spiel kommen.

Die auf Grund der Befunde von Richet angestellten Untersuchungen betreffend Anaphylaxie nehmen noch stets an Anzahl zu. Die Serumanaphylaxie bildet speziell einen der wichtigsten Punkte im Immunitätsstudium, weil die Serumtherapie hiermit aufs engste zusammenhängt. Obwohl allmählich mehr Licht in diese so geheimnisvolle Sache gekommen

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

ist, kann doch bis heute von einer befriedigenden Erklärung der Rätsel auf dem Gebiete der Anaphylaxie durchaus noch keine Rede sein. Man muß sich sogar mit Besorgnis fragen, ob es je zu einer befriedigenden Lösung sowohl vom theoretischen, als auch vom praktischen Standpunkte betrachtet, kommen wird. Obwohl das Aufstellen einer alle sich offenbarenden Erscheinungen erklärenden Theorie vom wissenschaftlichen Standpunkte von sehr großer Bedeutung sein wird, so ist es sicher nicht weniger wichtig, daß die Anaphylaxie auf dem Gebiete der Praxis vollständig vermieden werden kann. Wenn schließlich auf Grund der verschiedenen Forschungen eine mit keinem einzigen anaphylaktischen Symptom in Konflikt kommende Theorie aufgestellt werden kann, also eine befriedigende Theorie, wird es dann möglicherweise nicht um so deutlicher hervortreten, daß man in der Praxis an der Anaphylaxie nicht vorbeikommen kann?

Sollte sich dieser letztere Fall wirklich einmal ergeben, so würde die Möglichkeit des Auftretens der Anaphylaxie allein schon ein fortwährendes Hindernis für eine ausgedehntere Anwendung der Serumtherapie bleiben. Die weitere Entwickelung der Serumtherapie steht oder fällt mit der Möglichkeit, Mittel zur Steuerung oder Verhinderung der anaphylaktischen Reaktionen finden zu können. Solange die Garantie nicht gegeben werden kann, daß bei wiederholter Einspritzung des einen oder anderen artfremden Eiweißes keine Reaktion, deren Intensität man im voraus nicht übersehen kann, auftreten wird oder kann, solange wird man die Wahl haben, entweder die Einspritzung nicht zu wiederholen, oder möglicherweise mehr oder weniger heftige Reaktion zu verursachen. Kann man nur einmal oder nicht mehr als einzelne Male Serum einspritzen, so ist nicht nur von einer befriedigenden Therapie durch Serumbehandlung bei chronischen Krankheiten wenig die Rede, sondern es kann ebenfalls auch von einer fortgesetzten passiven Immunisierung als Präventiv gegen die eine oder andere während einer gewissen Zeit des Jahres vorkommende Krankheit wenig Erfolg erwartet werden, es sei denn, daß man die Gefahr des Auftretens ernsthafter anaphylaktischer Erscheinungen riskieren will, was man im letzteren Falle, in dem man präventiv vorgeht, nicht so leicht unternehmen wird. Die drohende anaphylaktische Gefahr wird einer gut durchzuführenden Serumtherapie, geschieht dies kurativ oder präventiv, stets Abbruch tun.

Wo die vollständige oder möglichste Unterdrückung der anaphylaktischen Reaktionen von so überwiegender Bedeutung ist, hat man selbstverständlich nach Mitteln gesucht, dem Antigen seine anaphylaktisierenden Eigenschaften zu nehmen. Bis heute besteht aber noch kein für die Praxis wirklich brauchbares Mittel.

Besredka (35) fand bei seinen Forschungen, daß der anaphylaktische Shock ausblieb, wenn die überempfindlich gemachten Tiere die Probeinjektion während einer Aethernarkose empfingen. Dasselbe, jedoch in geringerem Maße, erhielt er beim Gebrauch von Chloräthyl und Urethan, während Opiumpräparate den anaphylaktischen Shock nicht zu verhindern vermochten. Wurde nach Ablauf der Aethernarkose wieder Antigen eingespritzt, dann schien das Tier antianaphylaktisch geworden zu sein.

Diese Erscheinung, welche auf den ersten Blick sehr verwunderlich scheint, läßt sich dadurch erklären, daß die Aethernarkose der Wirkung zwischen Sensibilisin und Antisensibilisin nicht entgegentritt, sondern nur die Zellen in einen Zustand bringt, in dem sie die Wirkung ohne Störung zu ertragen imstande sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eine derartige Methode ist jedoch für die Praxis, speziell für die tierärztliche Praxis, vollständig unbrauchbar.

Die Methode zur Vermeidung oder Verminderung der Anaphylaxie, bei welcher das Serum vor der Ablieferung erhitzt wird, schien hoffnungsvoller. Spronck (14) hat bereits beobachtet, daß die Erscheinungen der Serumkrankheit bei Erhitzung des Diphtherieserums, besonders beim Gebrauche von frischem Serum, weniger häufig und weniger heftig auftraten. Besredka (35) fand, daß das Serum durch Erhitzung seine schädliche Wirkung (Antisensibilisin), jedoch nicht seine sensibilisierende Wirkung (Sensibilisinogen) mehr und mehr verliert. Seit bekannt wurde, daß die schädliche Wirkung durch Erhitzung des Serums abnimmt, wird diese Methode auch am Reichsseruminstitut bei der Ablieferung von Milzbrandserum angewandt. Mit diesem, vorher während 3 Stunden auf 56° erhitzten Serum sind trotzdem Fälle von Anaphylaxie vorgekommen, sogar mit tödlichem Verlaufe. Vielleicht ist auf den Gebrauch dieses Serums eine Verminderung der Anzahl der Fälle zurückzuführen. Doch bleibt dieser günstige Verlauf fraglich und vollständig entscheidend scheint er nicht zu sein. Van Sleeswijk (49) gibt an, daß dem Pferdeserum die toxische Substanz vermittels gewaschener roter Blutkörperchen von Meerschweinchen unter Zufügung von Kochsalzlösung entzogen werden kann. Hierzu sind ein Volumen Pferdeserum, ein und ein halbes Volumen gewaschener Meerschweinchenerythrocyten und zwei Volumina Kochsalzlösung nötig. Diese Mischung, 4—5 Stunden bei Zimmertemperatur hingestellt und dann zentrifugiert, soll nicht imstande sein, bei mit Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen heftige Erscheinungen zu verursachen. Es hat sich bei Untersuchungen am Reichsseruminstitut ergeben, daß die Erscheinungen, wenigstens bei einem großen Haustier (Pferd), durchaus nicht weniger heftig, sogar noch heftiger waren, als bei Einspritzung von Antigen als solches.

Die Untersuchungen von Friedberger und Hartog (44) über den Einfluß intravenöser Salzinjektionen auf die aktive und passive Anaphylaxie bei Meerschweinchen haben erwiesen, daß mit derartigen Injektionen bei diesen Tieren die anaphylaktischen Symptome ausblieben, so daß die Versuchstiere in diesen Fällen keinen Schaden erlitten. Es wird abgewartet werden müssen, inwieweit eine derartige Methode für die Praxis dienstbar gemacht werden kann. Eine Methode, bei der dem Serum vor der Ablieferung seine schädliche Wirkung entzogen werden kann, ist speziell für die Veterinärpraxis wünschenswerter.

Da eine bequem ausführbare, entscheidende Methode zur Verhütung der Anaphylaxie bis heute noch nicht besteht und möglicherweise noch lange auf sich warten lassen wird, hat man vorläufig noch stets mit der Möglichkeit anaphylaktischer Wirkungen bei jeder Reinjektion von Serum zu rechnen. Daß diese Möglichkeit des Auftretens mehr oder weniger ernsthafter Erscheinungen von Anaphylaxie bei wiederholter Einspritzung mit Serum wirklich nicht gering ist, kann man aus den in den letzten Jahren vorgekommenen Fällen von Anaphylaxie ersehen.

In Verbindung mit dem hohen Aufschwung, den die Serumtherapie während der letzten Jahre auch auf veterinärem Gebiete genommen hat, ist es von großer Bedeutung, daß sich auch die praktizierenden Tierärzte einen Einblick in das Problem der Anaphylaxie verschaffen, auf daß auch sie davon durchdrungen werden, daß das mehrmalige Einspritzen mit artfremdem Serum nicht so unschuldig ist, wie man früher

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wohl glaubte. Da das Serum, ohne diese schädlichen Eigenschaften zu besitzen, noch nicht abgeliefert werden kann, wird man in der Praxis damit rechnen müssen, und es kann eine wiederholte Serumeinspritzung nur auf eigene Verantwortung geschehen. Daß es nicht nur im Interesse der Patienten liegt, sondern auch für den Arzt selbst nicht bedeutungslos ist, daß er mit dem Begriff Anaphylaxie vertraut ist, geht wohl aus der Tatsache hervor, daß es Tierärzte gibt, die sich ohne Bedenken nach einer zugezogenen Infektion mit dem zugehörigen Serum einspritzen. Es ist nun die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß sich so jemand im Verlaufe der Zeit aufs neue infiziert, und sich, gerade wie das erste Mal, wieder mit Serum einspritzt. In ihrer Unwissenheit könnten sich derartige Personen höchst unangenehme, wenn nicht ernstliche Folgen zuziehen.

In der „Tijdschrift voor Veeartsenijkunde, November 1908", gibt der Tierarzt zu Halfweg an, daß er sich nach einer Infektion mit Rotlaufkultur subkutan 2 ccm Rotlaufserum einspritzte. Die Infektion heilte dadurch scheinbar, jedoch trat nach einer Woche ein ziemlich heftiges Rezidiv auf. Er spritzte sich demnach acht Tage nach der ersten Seruminjektion nochmals Rotlaufserum ein, diesmal 5 ccm subkutan. Am folgenden Tage entwickelte sich über den ganzen Arm ein sehr schmerzhaftes Oedem. Nach einigen Tagen war sowohl das Oedem, als auch die Infektion verschwunden. Wir sehen in diesem Falle also die „sofortige Reaktion" von v. Pirquet und Schick in der Form von Lokalödem auftreten. Auf Grund des auftretenden Rezidivs rät er den Kollegen an, sich bei eventueller Infektion eine größere Menge Serum (5—10 ccm) einzuspritzen.

Der Tierarzt zu Midwolde (Tijdschrift voor Veeartsenijkunde, August 1909) befolgt den Rat seines Kollegen zu Halfweg. Nachdem er mit Rotlaufkultur infiziert worden war, spritzte er sich am 14. Juli unter die Haut 5 ccm Rotlaufserum ein. Das Resultat war überraschend, nach 12 Stunden war sowohl der Schmerz, als auch die Schwellung so gut wie verschwunden, nur eine rote Schwellung von der Größe eines Pfennigs blieb zurück. Dieses Fleckchen wurde jedoch allmählich größer, Schmerz und Schwellung waren am 21. Juli wieder zurückgekehrt. Er entschloß sich nun zur Einspritzung von 10 ccm Serum. Auch jetzt war das Resultat wiederum überraschend. Nach 12 Stunden waren Schmerz und Schwellung vollständig verschwunden. Abends trat Temperaturerhöhung auf (38,7° C). Der Arm schwoll ziemlich stark an und war ziemlich schmerzhaft, Waschungen und Umschläge mit einer Lösung von Acetum plumbi und Karbol brachten jedoch innerhalb 3 Tagen totale Genesung. Auch hier wiederum Oedem als „sofortige Lokalreaktion". Daß bei diesen Tierärzten nach der zweiten Injektion Reaktion auftritt, ist nicht verwunderlich, da beide die Reinjektion gerade nach Verstreichen des Inkubationsstadiums vornehmen.

Dagegen trat eine „sofortige Allgemeinreaktion" nicht ein. Es ist ja auch von Pirquet und Schick (14) mitgeteilt, daß eine derartige allgemeine, sich in Exanthemen äußernde Reaktion viel weniger häufig vorkommt, als eine „sofortige Lokalreaktion", bestehend in schmerzhaftem, von der Injektionsstelle ausgehendem Oedem. Jedoch ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß sich in einem derartigen Falle einmal ein ausgedehntes Exanthem zeigen wird. Ob dies in dem Falle den Patienten nicht beunruhigen würde? Von einer „beschleunigten Reaktion" kann

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in diesen Fällen keine Rede sein, da dafür das Intervall in beiden Fällen zu kurz ist.

Ein anderer Tierarzt erwähnt als Beispiel von der guten Wirkung des Rotlaufserums, daß er durch zwei Serumeinspritzungen von je 5 ccm in zwei Tagen von einer Rotlaufinfektion genas, ohne Erscheinungen von Anaphylaxie wahrzunehmen. Da, wo bei den Tierärzten ein Streben zu bestehen scheint, sich von einer lästigen Infektion mit dem zugehörigen Serum zu kurieren, kann es nicht ohne Bedeutung sein, daß sie sich der Folgen bewußt sind, welche durch eine wiederholte Seruminjektion entstehen können. Eine Reinjektion wird dann wahrscheinlich nicht mehr so sorglos vorgenommen, und durch diese Vorsicht wird man sich vor der Möglichkeit unangenehmer Folgen bewahren.

Die Anaphylaxie hat nicht allein ihre Schattenseiten, sondern sie hat auch bereits auf wissenschaftlichem Terrain Anwendung gefunden, obwohl mit sehr wechselndem Erfolg. Uhlenhuth und Haendel (37) haben es verstanden, sie für die Erkennung von gekochtem Eiweiß (Fleisch, Leber, Blutwurst) dienstbar zu machen. Jedoch nur in derartigen Fällen, in denen die Präzipitinreaktion versagt, kann die Anaphylaxie Auskunft verschaffen. So haben diese Forscher, gleichwie später Thomson, Sleeswijk und Pfeiffer (37), auch günstige Resultate bei der Unterscheidung von Eiweiß, Milch, Blut, herstammend von verschiedenen Tierarten, erhalten, jedoch wird in derartigen Fällen doch die viel sicherere und empfindlichere Präzipitinreaktion immer den Vorzug behalten. Kraus und Doerr (3) wollen die Anaphylaxie mit Erfolg zur Erkennung von Typhus-, Dysenterie- und Cholerabacillen angewandt haben. Die Ueberempfindlichkeit dauert nach diesen Forschern 43 Tage und ist streng spezifisch. Braun (3) hingegen gelang es nicht, Anaphylaxie mit Typhus-, Dysenterie- und Cholerakulturen hervorzurufen.

Yamanouchi (50) machte Gebrauch von der passiven Anaphylaxie zur Erkennung von Tuberkulose beim Menschen. Die Reaktion soll besonders scharf und empfindlich sein. Sie soll sogar bei hohem Grade von Tuberkulose (Miliartuberkulose), wobei die Ophthalmo- und Kutireaktion versagen, zustandekommen, während bei der Untersuchung von nicht tuberkulösen Fällen niemals ein positives Resultat erhalten wurde. Ernst Estner und Erich Störk (51), welche auf dieselbe Weise wie Yamanouchi (50) Kaninchen mit Serum von Tuberkulosekranken vor der Tuberkulineinspritzung passiv anaphylaktisch zu machen versuchten, erhielten ein vollständig negatives Resultat. Bauer (52) konstatierte mit von Tuberkulosekranken stammenden Stoffen passive Anaphylaxie bei Meerschweinchen.

Pfeiffer und Finsterer (53) fanden im Serum von Carcinomkranken vermittels passiver Sensibilisierung von Meerschweinchen mit Preßsaft des Carcinoms einen gegen das eigene Carcinom gerichteten Antikörper.

Die am Reichsseruminstitut zum näheren Studium der Anaphylaxie vorgenommenen Untersuchungen wurden an großen und kleinen Haustieren neben Laboratoriumstieren durchgeführt.

Das hauptsächlich aus Kaninchen bestehende Material, das zur Bereitung von „diagnostischen Sera" gedient hat, liefert Beweise genug, daß man bereits vor dem Bekanntsein der Anaphylaxie Fälle von Anaphylaxie gehabt hat. Es ergibt sich, daß von den reichlich 100 für die

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Bereitung diagnostischer Sera gebrauchten Tieren nicht weniger als 23 unter Erscheinungen starben, welche man jetzt ohne Bedenken als anaphylaktische charakterisieren würde. Speziell jene Tiere, welche mit Menschen- und Schweineserum eingespritzt waren, schienen einen harten Stand gehabt zu haben. Von den zwei Ziegen, welche zur Bereitung diagnostischen Menschenserums gebraucht wurden, blieb keine am Leben.

Ziege A	Eingespritzte Menge Menschenserum	Folgen	Sektion
10. April	5 ccm intravenös	keine	
17. „	10 „ „	keine	
24. „	15 „ „	nach der Injektion unter schwerer Beklemmung sehr bald gestorben	Lungenödem

Ziege B	Eingespritzte Menge Menschenserum	Folgen	Sektion
9. Nov.	10 ccm intravenös	keine	
13. „	12 „ „	keine	
19. „	15 „ „	bekam Krämpfe, gelähmt, frequente Atmung, steht nach 5 Min. wieder auf, hustet krankhaft, nach 2 Std. wieder vollkommen normal	
27. „	10 „ subkutan	keine	
3. Dez.	10 „ „	gestorben 5. Dezember	Oedem an der Injektionsstelle, welches für malignes Oedem gehalten wird

Der Bericht über diese beiden Ziegen ist sehr instruktiv.

Ziege B bekommt nach der dritten intravenösen Injektion wohl heftige Erscheinungen, bleibt jedoch am Leben. Kann der günstigere Verlauf dieses anaphylaktischen Anfalles auch die Folge des kürzeren Termins sein, der zwischen erster und zweiter Injektion verläuft, neben der Tatsache, daß zwischen erster und dritter Injektion ein Zeitraum von 10 Tagen liegt? Wie dem auch sei, deutlich ergibt sich, daß die wiederholte intravenöse Einspritzung sehr gefährlich ist. Man wurde denn bei Ziege B auch vorsichtiger, und spritzte weiter subkutan ein. Nach der zweiten subkutanen Injektion konstatierte man nach zwei Tagen den Tod infolge maligner Oedeminfektion. Liegt nicht die Vermutung auf der Hand, daß dieses maligne Oedem einfach nichts anderes als ein heftiges Lokalödem gewesen ist, während die Reaktion auf diese Einspritzung möglicherweise mit der „sofortigen Reaktion“ von v. Pirquet und Schick übereinstimmt?

Die Fälle von Anaphylaxie, welche sich im Laufe der letzten Jahre in der Veterinärpraxis ereignet haben, betreffen ausschließlich Rinder. Bei anderen Haustieren ist bezüglich des Vorkommens von Anaphylaxie in der Praxis noch nichts bekannt. Mit einer einzigen Ausnahme traten die anaphylaktischen Symptome bei der Behandlung von Rindern mit Milzbrandserum auf, welches Serum von Pferden abstammte, die gegen Milzbrand immunisiert waren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir sehen, wie im Januar 1906 bei einem Viehhalter nach einem vorgekommenen Fall von Milzbrand alle Rinder, jedes mit 10 ccm Milzbrand-(Pferde-)Serum, eingespritzt wurden. Nach Verlauf von $3^1/_2$ Monaten wurden diese Rinder wiederum mit derselben Menge Serum behandelt. Eine halbe Stunde nach dieser zweiten Einspritzung wurden 5 Rinder kränklich, wovon 3 sehr ernstlich. Die Erscheinungen waren: Unruhe, Anschwellung der Augenlider, der Nase, des Anus und der Vulva, heftige Dyspnoe, Hypersekretion der Mucosa der Nase. Nach anhaltendem Begießen mit kaltem Wasser wurden die Tiere nach 1 bis 2 Stunden wieder ruhig, gaben jedoch abends nur das halbe Quantum Milch. Todesfälle kamen in diesem Falle nicht vor.

Bei einem zweiten Viehhalter wurden im Oktober 1906, auch wegen des Vorkommens von Milzbrand, 27 Rinder mit 10 g Milzbrandserum per Rind eingespritzt. Ungefähr 13 Monate später wurden denselben Rindern wiederum 10 g dieses Serums eingespritzt. Bald nach der Einspritzung begann eins der Rinder zu husten, wurde dyspnoisch und starb innerhalb einer halben Stunde. Starke Oedeme zeigten sich am Kopf, dem Anus, der Vulva, sowie auch am Euter und dem Bauch. Bei der Sektion fiel hauptsächlich das heftige Lungenödem auf. Die übrigen 26 Rinder blieben gesund und zeigten nach dieser zweiten Einspritzung mit Serum keine Krankheitserscheinungen. Ungefähr 6 Wochen später wurden 24 dieser Rinder wiederum 10 g Serum eingespritzt. Innerhalb einer Stunde nach dieser dritten Serumeinspritzung wurden alle Tiere unwohl, während 6 Stück ziemlich ernstliche, und 8 Tiere sogar schwere Krankheitserscheinungen zeigten. Auch hier wieder Erscheinungen von Unruhe, ödematöser Schwellungen an Augen, Nase, Maul, Anus, Vulva und Euter. Bei den Tieren, welchen durch das Oedem die äußeren Nasenlöcher beinahe zugedrückt wurden, entstand gefährliche Dyspnoe. 3 Rinder, welche offenbar moribund waren, erholten sich wieder, nachdem sie in die frische Luft gebracht und fortwährend mit kaltem Wasser begossen worden waren. Nach 24 Stunden waren die Oedeme zwar noch sichtbar, aber doch größtenteils wieder verschwunden.

Auffallend ist es, daß in dieser Herde, als sie 13 Monate nach der ersten Serumeinspritzung zum zweiten Male eingespritzt wurde, nur ein Tier Anaphylaxie zeigte und verendete, während die übrigen gesund blieben, und daß alle Tiere bei der dritten Einspritzung, welche ungefähr 6 Wochen nach der zweiten Einspritzung geschah, anaphylaktisch wurden. Die zweite Einspritzung hat also eine Hypersensibilität bei den Tieren hervorgerufen, so daß es nur einer dritten Einspritzung bedurfte, um bei allen Tieren dieser Herde Erscheinungen von Anaphylaxie in mehr oder weniger heftigem Maße entstehen zu lassen. Jedoch ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß bei diesen Rindern, mit Ausnahme des nach der zweiten Einspritzung gestorbenen, ein hypersensibler Zustand vorhanden gewesen ist, welche Hypersensibilität während der zweiten Einspritzung jedoch nicht mehr bestand, oder wenigstens nicht mehr in dem Maße, daß bemerkbare Reaktion auftreten konnte. Wenn dies nun angenommen werden muß, dann würden bereits mehrere Rinder bei der zweiten Einspritzung Anaphylaxie gezeigt haben, wenn diese Einspritzung eher stattgefunden hätte. Man kann jedoch auch die Ansicht vertreten, daß die Hypersensibilität nur bei dem nach der zweiten Einspritzung gestorbenen Rinde zur Erhaltung von Reaktion genügend war, während bei den

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

übrigen Rindern, welche nicht, wenigstens nicht klinisch wahrnehmbar, reagierten, der Zustand der Hypersensibilität erst durch die zweite Einspritzung in genügendem Maße hervorgerufen wurde, um 6 Wochen später, bei der dritten Injektion, bei allen Rindern Reaktion zu veranlassen. Wenn diese Voraussetzung mit der Wahrheit übereinstimmt wird also, im Gegensatz zu der oben erwähnten Meinung, bei einer verfrühten zweiten Injektion keine Reaktion auftreten können, möglicherweise auch noch nicht beim gestorbenen Rinde, oder derartig, daß der Tod noch nicht erfolgt wäre.

Bei einem anderen Viehhalter starb ein Rind aus einer Herde unter denselben Erscheinungen, als diese ein Jahr später zum zweiten Male mit 10 g Serum eingespritzt wurde. Dieses Tier starb innerhalb 10 Minuten nach der zweiten Serumeinspritzung. Auffallend war es, daß bei diesem Rinde das Oedem besonders an den weißen Hautstellen des Kopfes zur Entwicklung kam.

Bei einem folgenden Viehhalter wurden den Rindern in einer Periode von 84 Tagen, nämlich am 5. und 17. August, 3. September, 17. September und 27. Oktober, fünfmal, jedesmal 10 g Serum eingespritzt. Die ersten vier Einspritzungen verliefen unmerkbar. Innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden nach der fünften Einspritzung wurde ein Rind tympanitisch, blieb jedesmal liegen, begann frequente Atmung zu zeigen und starb 5 Minuten nach Konstatierung der Dyspnoe. Darauf starb ein Kalb unter vollständig gleichen Erscheinungen, nur war hier keine Tympanitis vorhanden. Auch dieses Tier zeigte ödematöse Schwellungen am Kopf, und zwar ausschließlich da, wo die Haare weißgefärbt waren. Bei der Sektion dieser Rinder wurde auch wieder hochgradiges Lungenödem bemerkt. Trachea und Bronchien waren vollständig mit einer schäumenden Flüssigkeit gefüllt. Die Injektionen bei den Rindern dieses letzten Viehhalters folgen einander innerhalb eines Monats, die Menge Serum betrug nur 10 g. Merkwürdig ist es, daß die meisten Rinder, trotzdem sie schwere Krankheitserscheinungen aufwiesen, besonders heftige Atmungsbeschwerden, doch wieder genasen. Es scheint, daß der Tod gewöhnlich die Folge des akuten Lungenödems ist. Soweit die Untersuchungen durchgeführt werden können, schien während der Anaphylaxie keine Temperatursteigerung aufzutreten. In Verbindung hiermit muß man annehmen, daß die Stoffe, welche die Ursache der Serumanaphylaxie sind, nicht die Eigenschaft haben, eine thermische Reaktion zu verursachen. Dies bringt uns den Befund von Pfeiffer und Mita (5) näher, die beim Studium der Eiweißanaphylaxie bei ihren Versuchstieren konstant eine häufig ansehnliche Erniedrigung der Temperatur beobachteten, sogar so konstant, daß sie diese negative Phase der Temperatur als die am meisten charakteristische Erscheinung der Anaphylaxie betrachteten.

Aus Anlaß dieser Fälle von Anaphylaxie nach Einspritzung von Pferdeserum, lag es in erster Linie auf der Hand, zu erforschen, wie Rinder sich nach wiederholten Einspritzungen mit Pferdeserum verhalten würden.

Die Versuche betrafen nacheinander:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

I. Wiederholte Einspritzung von Pferdeserum bei Rindern.

Sechs, in gutem Fütterungszustand sich befindenden Rindern wurde wiederholt normales Pferdeserum eingespritzt. Bei diesen und den folgenden Versuchen wurde stets frisches, nicht inaktiviertes Serum gebraucht. Um mit den Fällen von Anaphylaxie, welche in der Praxis bei Rindern vorgekommen waren, in Uebereinstimmung zu bleiben, wurden diese 6 Rinder ausschließlich subkutan eingespritzt, jedesmal mit einer Menge von 25 ccm Serum.

Rind 1	Menge des Pferdeserums subkutan	Erscheinungen	Rind 2	Menge des Pferdeserums subkutan	Erscheinungen	Rind 3	Menge des Pferdeserums subkutan	Erscheinungen
1. 10. 08	25 ccm	keine	2. 10. 08	25 ccm	keine	2. 10. 08	25 ccm	keine
21. 10. 08	dgl.	„	20. 10. 08	dgl.	„	23. 10. 08	dgl.	„
20. 11. 08	„	„	18. 11. 08	„	„	20. 11. 08	„	„
18. 12. 08	„	„	18. 12. 08	„	„	18. 12. 08	„	„
9. 1. 09	„	„	19. 3. 09	„	„	19. 3. 09	„	„

Rind 4	Menge des Pferdeserums subkutan	Erscheinungen	Rind 5	Menge des Pferdeserums subkutan	Erscheinungen	Rind 6	Menge des Pferdeserums subkutan	Erscheinungen
2. 10. 08	25 ccm	keine	2. 10. 08	25 ccm	keine	2. 10. 08	25 ccm	keine
16. 10. 08	dgl.	„	23. 10. 08	dgl.	„	16. 10. 08	dgl.	„
10. 1. 09	„	„				13. 11. 08	„	„
						6. 1. 09	„	„
						18. 3. 09	„	„

Aus den Tabellen dieser 6 Rinder ergibt sich, daß auf keine der Einspritzungen jemals irgendwelche Reaktion, weder lokaler, noch allgemeiner Art erfolgte. Es gelingt nicht, sogar nicht in einem Zeitraum von ca. 3 Monaten zwischen zweiter und dritter Einspritzung, bei Rind 4 Erscheinungen anaphylaktischer Art zu erwecken. Jedoch nähern wir uns in diesem Falle schon dem Intervall von $3^1/_2$ Monaten, bei dem sich, wie wir gesehen haben, in der Praxis Fälle von Anaphylaxie bei der zweiten Einspritzung gezeigt haben. Das bei diesen Versuchen erhaltene negative Resultat würde man sich dadurch erklären können, daß die Menge von 25 ccm Serum zu groß geworden ist, während die Zwischenräume in Verbindung damit zu kurz genommen sind. Betreffen doch die Fälle aus der Praxis Rinder, bei denen nur 10 ccm Serum mit einem Zwischenraume von wenigstens $3^1/_2$ Monaten bis mehr als einem Jahre eingespritzt wurden.

Man würde diese Rinder antianaphylaktisch nennen können. Wir wissen, daß die Antianaphylaxie auf verschiedene Weise auftreten kann. In diesen Fällen tritt die Antianaphylaxie auf, ohne daß irgendwelche Reaktion vorhergegangen ist, was dann der zu hohen Dosis Serum und den zu kurzen Zwischenräumen zuzuschreiben sein würde. Obwohl es auf den ersten Blick ungereimt erscheint, daß Antianaphylaxie nach überstandener Reaktion entstehen kann, und auch ohne daß von irgend welcher Reaktion die Rede zu sein braucht, findet dies doch eine ein-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fache Erklärung entweder durch die Theorie der Antikörper oder durch die Theorie der Fermente.

Nimmt man die Fermenttheorie an, dann kann man sagen: Bei der ersten Einspritzung wird das Serum durch anwesendes Ferment langsam gespalten, während Neubildung dieses Ferments dabei stattfindet, welches neugebildete Ferment frei wird, nachdem all das eingebrachte Serum verarbeitet ist. Nun ist es möglich, daß noch nicht alles Serum gespalten, also noch kein Freiferment anwesend ist, in dem Augenblick, in dem die zweite Einspritzung stattfindet. Die Spaltung wird dann wiederum nur langsam geschehen können, während, wie angenommen wird, erst dann bemerkbare Erscheinungen auftreten, wenn die Spaltung schnell geschieht, so daß sich auf einmal eine große Menge toxischer Teilungsprodukte bilden kann.

Die Theorie der Antikörper gibt die Erklärung fast auf dieselbe Weise. Bei erster Injektion mit Antigen wird dieses durch die anwesenden natürlichen Antikörper nur langsam gespalten werden können, da diese anaphylaktischen Ambozeptoren nicht in genügender Menge anwesend sind, um eine schnelle Spaltung verursachen zu können. Erst durch die Einspritzung mit Antigen findet Neubildung der anaphylaktischen Ambozeptoren statt. Ist alles eingebrachte Antigen gespalten, so erhält man ein Uebermaß von anaphylaktischen Ambozeptoren. Schnelle Spaltung des Antigens ist nur bei Ueberfluß an anaphylaktischen Ambozeptoren möglich, so daß diese frei im Blute zirkulieren. Geschieht die erste Injektion mit einer großen Menge Antigen, so werden die sich neu bildenden anaphylaktischen Ambozeptoren stets an das Uebermaß von Antigen gebunden und sukzessive mit dem Antigen aus dem Körper entfernt werden. Von einem frei In-Zirkulation-treten dieser Antikörper ist in diesem Falle keine Rede. Eine zweite Einspritzung mit Antigen wird dann auch ohne Wirkung bleiben, da die Teilung des Antigens durch den Mangel einer genügenden Menge verfügbarer Antikörper nur langsam wird geschehen können.

Die nach überstandenem anaphylaktischen Shock auftretende Antianaphylaxie wird gleichfalls ihre Erklärung in der Abwesenheit von Freiferment oder anaphylaktischen Ambozeptoren finden.

Bei diesen 6 Rindern muß angenommen werden, daß nie eine genügende Menge Freiferment oder anaphylaktischer Ambozeptoren im Augenblicke einer neuen Einspritzung anwesend gewesen sind. Bei Rind 4 wird eine derartige Vorstellung jedoch bereits zweifelhaft, wenn man die geraume Zeit in Betracht zieht, welche zwischen zweiter und dritter Injektion liegt. Beträgt doch dieser Intervall ungefähr 3 Monate, während in der Praxis Fälle von Anaphylaxie mit einem Zwischenraum von $3^1/_2$ Monaten zwischen erster und zweiter Injektion vorgekommen sind.

Das einzige, was mit Sicherheit gesagt werden kann, ist, daß man zur Sensibilisierung von Rindern durch subkutane Injektion mit Pferdeserum die größte Aussicht auf Reaktion erhält, wenn man die Menge Serum nicht zu groß (10 ccm) und den Intervall zwischen den Einspritzungen möglichst ausgedehnt nimmt. Die Inkubationszeit scheint in diesen Fällen wohl sehr groß zu sein.

Das positive Resultat bei kleinen Serumdosen und sehr großen Zwischenräumen und das negative Resultat bei großen Dosen Serum und

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verhältnismäßig kurzem Zwischenraum leiten von selbst dazu, daß Sorge getragen wird, die kurativen und präventiven Einspritzungen mit Pferdeserum bei Rindern derartig vorzunehmen, daß die Behandlungsmethode mit den sich aus diesen Angaben ergebenden Schlußfolgerungen übereinstimmt. Man wird sich besonders vor dem Einspritzen von Serum bei Rindern zu hüten haben, welche bereits das Jahr vorher mit Serum behandelt worden sind. Eine derartige Behandlung darf unter keiner Bedingung geschehen.

Wenn man beobachtet, wie sich die Serumtherapie und -prophylaxe noch stets ausbreitet, dann kann man sich von den Schwierigkeiten einen Begriff machen, welche hierbei in Verbindung mit der Anaphylaxie überwunden werden müssen. Verschiedene Umstände können dazu beitragen, daß es sich als nicht immer möglich herausstellt, ausfindig zu machen, ob ein Rind nicht bereits früher mit dem einen oder anderen artfremden Serum behandelt worden ist. Wenn man die Sicherheit nicht hat, daß das Tier früher noch nie eine Serumbehandlung ertragen hat, kann man, so wie die Sachen augenblicklich stehen, tatsächlich nicht zur Anstellung einer Serumtherapie oder Serumprophylaxie übergehen.

Nimmt man hingegen bei Rindern, welche niemals mit Serum eingespritzt wurden, die Serumdosis von 20—50 g und die Zeit zwischen den Injektionen nicht länger als einen Monat, so kann man, wie es scheint, auf diese Weise einigemale verfahren, ohne viel Aussicht auf schädliche Folgen zu haben. Dies ist bei Krankheiten von großer Bedeutung, welche während einer gewissen Zeit des Jahres enzootisch vorkommen. Vermittelst Serumeinspritzungen, die auf obenangeführte Weise ausgeführt werden, kann man die Tiere während der Monate, in denen die Krankheiten herrschen, in den Fällen passiv immunisieren, in denen aktive Immunisation kein Resultat liefert oder nicht gut angewandt werden kann.

Als Beispiel einer derartigen Krankheit kann man die infektiöse Mastitis nehmen, welche besonders bei Mastvieh während der warmen Monate Juni, Juli und August ganze Herden ergreifen kann. Diese infektiöse Mastitis, verursacht durch den „Bacillus pyogenes“, von den Bauern „Wrang“ oder „Droop“ genannt, richtet, wie bekannt, großen Schaden an. In den letzten Jahren sind Versuche mit Serum gegen diese Krankheit gemacht, und, wie sich herausgestellt hat, mit gutem Erfolg. Das von Pferden stammende Serum gegen die infektiöse Euterentzündung ist besonders in diesem Jahre von verschiedenen Tierärzten mit Erfolg angewandt, und zwar nicht nur kurativ, sondern auch präventiv. So viel bekannt, haben sich bei den wiederholten Serumeinspritzungen keine Fälle von Anaphylaxie ereignet.

Der Tierarzt Brink in Wyhe verschaffte mir nachstehende Tabelle von durch ihn mit Pyogenes-Serum behandelten Rindern. So viel wie möglich wurden die Rinder durch ihn mit Pyogenes-Serum und Antistreptokokkenserum zusammen behandelt. Er gibt gleichzeitig an, daß alle Einspritzungen ohne irgendwelche Reaktion verlaufen sind, während die Rinder im allgemeinen im Fütterungszustande sehr gut vorausgegangen sind.

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Anzahl der Rinder	p = 20 ccm Pyogenesserum, s = 20 ccm Streptokokkenserum	Datum der 1. Injektion	p = 20 ccm Pyogenesserum, s = 20 ccm Streptokokkenserum	Datum der 2. Injektion	Erscheinungen	p = 20 ccm Pyogenesserum, s = 20 ccm Streptokokkenserum	Datum der 3. Injektion	Erscheinungen
15	p + s	3. 7. 09	p	19. 7. 09	keine			
15	p + s	23. 6. 09	p	23. 7. 09	„			
65	p + s	29. 6. 09	p	24. 7. 09	„			
12	p + s	29. 6. 09	p	24. 7. 09	„	p + s	11. 9. 09	keine
14	p + s	7. 6. 09	p + s	7. 7. 09	„			
30	p	24. 6. 09	p + s	24. 7. 09	„			
33	p + s	5. 7. 09	p + s	2. 9. 09	„			
4	p + s	3. 7. 09	p + s	30. 7. 09	„			
6	p + s	2. 8. 09	p + s	9. 9. 09	„			
12	p + s	19. 7. 09	p + s	19. 8. 09	„			

Wir sehen, daß die zweite Einspritzung in der Regel ungefähr einen Monat nach der ersten Einspritung stattgefunden hat.

Die 12 resp. am 29. Juni und 24. Juli behandelten Rinder empfingen ungefähr 2 Monate später (11. Sept.) eine dritte Injektion. Trotz dieser geraumen Zwischenzeit zwischen zweiter und dritter Injektion tritt kein einziger Fall von Anaphylaxie auf.

Auch bei den am 5. Juli und 2. Sept. behandelten 33 Rindern finden wir ein Intervall von 2 Monaten, ohne daß nachteilige Folgen auftreten.

Jedoch scheint es sicherer zu sein, den Zeitraum zwischen den verschiedenen Einspritzungen nicht zu groß zu nehmen; je größer man ihn nimmt, um so mehr wird man Fälle von Anaphylaxie bemerken können. Ein Zwischenraum von einem Monat hat, so viel bekannt, noch keine nachteiligen Folgen verursacht, während bei einer Zwischenzeit von $2^1/_2$ Monaten sich Fälle von Anaphylaxie bei Kälbern ereignet haben, welche durch den Tierarzt van Zyverden in Zierikzee mit Serum gegen die septische Pleuropneumonie behandelt wurden.

Wie van Zyverden mir bereitwilligst mitteilte, hat sich dies folgendermaßen zugetragen: Am 3. April 09 wurden 3 Kälber mit Serum gegen die septische Pleuropneumonie eingespritzt. 3 Tage später, also am 6. April, wurden diese 3 Patienten mit noch 9 anderen Kälbern wiederum mit demselben Serum eingespritzt. Natürlich bestand bei den zum zweitenmale eingespritzten 3 Kälbern keine Gefahr für das Auftreten von Anaphylaxie, da die zweite Einspritzung zu einer Zeit erfolgte, wo die Inkubationszeit unmöglich bereits verstrichen sein konnte. Aber am 21. Juni 09 wurden nochmals Kälber mit septischem Pleuropneumonieserum behandelt. Zwei dieser Kälber bekamen anaphylaktische Erscheinungen, starke Beklemmung und Schwellungen traten, dem Eigentümer zufolge, kurz nachdem der Tierarzt fortgegangen war, auf. Eins der beiden Kälber stirbt, das andere bleibt am Leben. Von dem letzteren ist nicht bekannt, ob das Tier 3 Injektionen gehabt hat. Es kann auch sein, daß dieses Kalb am 6. April zum erstenmale eingespritzt wurde, also bei der zweiten, $2^1/_2$ Monate später vorgenommenen Injektion reagiert hat. Vom ersten, unter anaphylaktischen Erscheinungen gestorbenen Kalb ist mit Sicherheit bekannt, daß das Tier 3mal eingespritzt wurde.

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Man wird sich die Frage stellen können, ob die zweite, 3 Tage nach der ersten vorgenommenen Injektion auf das Entstehen von Anaphylaxie nach $2^1/_2$ Monaten fördernd hat einwirken können. Würde bezüglich der Anzahl der bei dem reagierenden und sich wieder erholenden Kalb vorgenommenen Einspritzungen Sicherheit bestehen, dann würde man diesbezüglich bereits eine bessere Ansicht erhalten haben. Läßt man diese Möglichkeit, für die ein Beweis nicht geliefert ist, außer Betracht, dann kommt man zu einem Schluß, der für die Praxis der am meisten vorsichtige genannt werden darf.

Es ergibt sich dann, daß das wiederholte Einspritzen von septischem Pleuropneumonieserum (Pferdeserum) bei Kälbern mit einer Zwischenzeit von $2^1/_2$ Monaten höchst gefährlich sein kann, da sich dabei Fälle von Anaphylaxie, sogar mit tödlichem Verlauf, ereignen können.

Resumierend, ergibt sich, daß das Einspritzen von Pferdeserum bei Rindern mit einer Zwischenzeit von 2 Monaten (Pyogenes- und Streptokokkenserum), sogar von ungefähr 3 Monaten (Rind 4), vollständig unschuldig verlaufen kann, daß aber das Einspritzen von Pferdeserum (septischem Pleuropneumonieserum) bei Kälbern mit einer Zwischenzeit von $2^1/_2$ Monaten für das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen Anlaß sein kann. Der kürzeste Termin, nach welchem sich bei ausgewachsenen Rindern Anaphylaxie gezeigt hat, scheint, nach den Fällen aus der Praxis zu urteilen, $3^1/_2$ Monate gewesen zu sein. Möglicherweise kann der einen Monat kürzere Termin bei Kälbern eine Folge größerer Empfindlichkeit im jugendlichen Alter sein. Solange der Einfluß des Alterunterschiedes auf die Anaphylaxie nicht näher erforscht ist, kann man dies besser außer Betracht lassen.

Da wir es in den Fällen der Rinder und Kälber mit demselben Antigen (Pferdeserum) und mit derselben Tierart (Rinder) zu tun haben, kann man, die große Rolle, welche die Individualität bei der Anaphylaxie erfüllt, berücksichtigend, die kürzere Inkubationszeit bei Kälbern füglich auch bei der Beurteilung der bei den ausgewachsenen Rindern vorgenommenen Einspritzungen in Betracht ziehen. Man soll daher auf keinen Fall Rindern ein zweites Mal Pferdeserum einspritzen, nachdem $2^1/_2$ Monate oder länger verstrichen sind. Ein Intervall von höchstens einem Monat neben einer großen Dosis (mindestens 25 ccm) Serum scheint bis heute noch am zuverlässigsten zu sein, bis es sich möglicherweise eines Tages ergeben wird, daß dies nicht mehr für alle Fälle zutrifft.

Wir kommen also zu der Schlußfolgerung, daß wiederholte Einspritzungen von Rindern mit Pferdeserum so viel wie möglich unterlassen werden sollten. Wo solches aus irgendeinem Grunde als unmöglich erachtet wird, geschieht die Behandlung vollständig auf Verantwortung des Eigentümers. Der Tierarzt soll darauf Rücksicht nehmen, daß die wiederholte Einspritzung von Rindern mit Pferdeserum um so gefährlicher ist, je weiter zeitlich die aufeinander folgenden Injektionen liegen.

Wie bereits früher gesagt, dürfen Rinder, welche im Jahre vorher einer Serumbehandlung unterworfen gewesen sind, auf keinen Fall aufs neue mit dem einen oder anderen artfremden Serum behandelt werden, da es sich ergeben hat, daß der Zustand der Hypersensibilität bei diesen Tieren länger als ein Jahr bestehen bleiben kann. Derartige, bereits

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

früher behandelte Rinder sind denn auch absolut von jeder Serumbehandlung ausgeschlossen, es sei denn, daß von artgleichem Serum Gebrauch gemacht werden kann.

II. Versuche, bei denen das Antigen in vivo seinen Antikörpern zugesetzt wird.

Für diese Versuche wurden 3 Ziegen, welchen wiederholt normales Pferdeserum subkutan eingespritzt worden war, in einem gegebenen Moment intravenös eingespritzt.

Ziege 1	Menge eingespr. Pferdeserums ccm	Folgen	Ziege 2	Menge eingespr. Pferdeserums ccm	Folgen	Ziege 3	Menge eingespr. Pferdeserums ccm	Folgen
7. 10. 08	10 subk.	keine	7. 10. 08	10 subk.	keine	7. 10. 08	10 subk.	keine
20. 10. 08	desgl.	„	20. 10. 08	desgl.	„	20. 10. 08	desgl.	„
13. 11. 08	„	„	13. 11. 08	„	„	13. 11. 08	„	„
8. 12. 08	„	„	8. 12. 08	„	„	8. 12. 08	„	„
8. 1. 09	„	„	8. 1. 09	„	„	8. 1. 09	„	„
30. 1. 09	„	„	2. 2. 09	„	„	3. 2. 09	„	„
4. 3. 09	„	„	4. 3. 09	„	„	4. 3. 09	„	„
8. 4. 09	20 intrav.	Lähmung, frequente Atmung, stirbt nach 15 Min.	3. 4. 09	5 intrav.	heftige Reaktion erholt sich	22. 9. 09	5 intrav.	heftige Reaktion, stirbt nach 15 Min.
			9. 7. 09	10 subk.	keine			
			22. 9. 09	desgl.	„			

Wir sehen hieraus, daß jedesmal, wenn das Antigen durch intravenöse Injektion in unmittelbare Berührung mit den gebildeten Antikörpern gebracht wird, eine heftige Reaktion die Folge ist, während bei indirekter Applikation (subkutan) niemals irgendwelche bemerkbare Reaktion auftritt. Solange die drei Ziegen subkutan gespritzt wurden, stimmen sie vollständig mit den sechs Rindern der vorhergehenden Versuche überein. Auch diese Ziegen sollte man antianaphylaktisch nennen können im Hinblick auf das Nichtreagieren bei subkutaner Injektion.

Bei intravenöser Injektion erscheint die Sache aber ganz anders, die Antianaphylaxie scheint nur scheinbar zu sein. Die Antikörper (Fermente) scheinen erst recht zugegen zu sein. Sobald sie in volle Berührung mit ihrem Antigen gebracht werden, tritt heftige Reaktion auf, welche das Leben des Tieres aufs höchste bedroht. Es ist meine feste Ueberzeugung, daß die Antianaphylaxie bei den 6 Rindern des vorhergehenden Versuchs gleichfalls nur als von scheinbarer Art aufgefaßt werden muß. Bei intravenöser Injektion würden diese Rinder sich, meiner Meinung nach, ebenso wie die 3 Ziegen verhalten haben, d. h. sie würden alle Reaktion gezeigt haben. Ein derartiger Versuch würde jedoch allzu kostspielig ausfallen, wenn auch nur eins der Rinder die zu erwartende Reaktion nicht würde überstehen können. Bei diesen Ziegen ergibt sich beim Vergleich der Zeit, welche zwischen der letzten subkutanen und der intravenösen Injektion verläuft, der Menge eingespritzten Serums und der Heftigkeit der darauf folgenden Reaktion,

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

daß, je länger der Zeitverlauf ist, eine um so kleinere Menge Serum genügt, um heftige Reaktion, sogar den Tod zu verursachen.

Bei direkter Applikation in die Blutbahn scheint also die Aussicht auf Anaphylaxie wohl viel größer zu sein als bei subkutaner Einspritzung. Auf die erste Weise eingebracht, wird die Spaltung des Antigens viel schneller geschehen können und werden auch die toxischen Spaltungsprodukte schneller ihre schädliche Wirkung auf die für das Gift empfindlichen Zellelemente ausüben können. Tiere, welche bei subkutaner Injektion nicht reagieren und infolgedessen für antianaphylaktisch angesehen werden können, scheinen bei intravenöser Injektion erst recht überempfindlich sein zu können.

Daß die Reaktion bei verschiedener Weise von Einspritzung des Antigens sehr verschieden ist bei Tieren, welche mit demselben Antigen vorbehandelt sind, also gegen dieses Antigen Antistoffe gebildet haben, geht auch sehr deutlich aus einem durch Poels (46) angestellten und beschriebenen Versuch hervor, wobei lebende Tuberkelbacillen als Antigen bei mit diesen Bacillen vorbehandelten Pferden eingespritzt wurden. Hierzu wurde von zwei Pferden Gebrauch gemacht, welche beide wiederholt mit Tuberkelbacillen vorbehandelt waren, neben einem nicht vorbehandelten Kontrollpferde.

Pferd No. 72. Wiederholt eingespritzt mit toten und lebenden Tuberkelbacillen. Die Einspritzungen waren stets gut überstanden, das Tier war vollkommen gesund geblieben.

6 Monate nach der letzten Einspritzung wurde intravenös eine Suspension von 200 Milligramm lebender Tuberkelbacillen eingespritzt.

Pferd No. 74. Wiederholt mit Tuberkelbacillen eingespritzt.

4 Monate nach der letzten Einspritzung eine Suspension von 200 Milligramm lebender Tuberkelbacillen subkutan.

Kontrollpferd. Normales, nicht vorbehandeltes Pferd.

Intravenös eine Suspension von 200 Milligramm lebender Tuberkelbacillen.

Es ist bekannt, daß ein gesundes, nicht vorbehandeltes Pferd eine subkutane Injektion von 200 Milligramm lebender Tuberkelbacillen gut vertragen kann.

Das Resultat dieses Versuches ist wie folgt:

Pferd No. 72. Wurde bald nach der Injektion dyspnoisch, frequenter Pulsschlag, welcher später nicht mehr fühlbar war.

Die Temperatur steigt von 38,2° auf 41°.

Wiederholte Defäkation, Neigung zum Liegengehen. Die Erscheinungen nehmen stets an Heftigkeit zu. Ungefähr 16 Stunden nach der Einspritzung tritt der Tod ein.

Die Sektion ergab: Lungenödem, Milz- und Leberanschwellung, zahlreiche kleine Hämorrhagien unter der Pleura pulmonalis, während das Tier vollkommen frei von Tuberkulose war.

Pferd No. 74. Keine bemerkbaren Erscheinungen. Einen Monat nach der Einspritzung Erscheinungen von Tuberkulose, stirbt 2 Monate nach der Injektion.

Die Sektion ergab: Tuberkulöse Pneumonie rezenten Datums. In der Milz tuberkulöse Herde älteren Datums, bereits anwesend gewesen vor der letzten Einspritzung.

Kontrollpferd. Reagiert nicht im geringsten auf die intravenöse Einspritzung der lebenden Tuberkelbacillen.

Der Erfolg der Einspritzung bei Pferd No. 72 scheint auf den ersten Blick paradoxal. Ein gegen Tuberkelbacillen immunisiertes Pferd, das frei von Tuberkulose war, stirbt an einer Tuberkelbacillen-Einspritzung, welche selbe Einspritzung durch ein normales, nicht immunisiertes Pferd gut vertragen wird.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Betrachtet man das Resultat dieses Versuchs vom Standpunkte der Anaphylaxie aus, dann ist die Erklärung dieses scheinbaren Gegensatzes sehr einfach. Zu dem Zwecke braucht man die Tuberkelbacillen nur als ein artfremdes Eiweißantigen gegenüber dem Pferdeorganismus zu betrachten.

Das Kontrollpferd kann dieses artfremde Eiweiß aus Mangel an lytischen Antikörpern nur langsam spalten.

Bei Pferd No. 72 sind diese lytischen Antikörper in großer Anzahl vorhanden, das Antigen wird sehr schnell in Produkte zerteilt, die sich für den Organismus als höchst gefährlich erweisen.

Bei Pferd No. 74 wird das Eiweißantigen nicht wie bei Pferd No. 72 direkt inmitten seiner Antikörper gebracht, sondern dies geschieht durch die subkutane Applikation weniger plötzlich. Merkliche anaphylaktische Erscheinungen treten denn auch nicht auf. Die später auftretende tuberkulöse Pneumonie kann man sich dadurch entstanden denken, daß durch die bereits bestehende Tuberkulose ein hypersensibler Zustand bestanden hat. Ein gesundes Pferd wird nach einer derartigen Injektion in der Regel keine Folgen empfinden, da bei Pferden ein hohes Maß natürlicher Unempfindlichkeit für Tuberkulose besteht. Man muß annehmen, daß die Tuberkelbacillen nicht nur immunisieren, sondern auch hypersensibilisieren, welcher hypersensible Zustand besonders solange bestehen wird, als eine auftretende Infektion nicht in Genesung übergegangen ist. Erst nach Genesung von einer bestehenden Infektion tritt Immunität ein.

Bei den akuten Infektionskrankheiten sehen wir ebenfalls, wie ein von vorhergehender Infektion noch nicht ganz hergestelltes Tier empfindlicher für eine folgende Infektion ist, als ein normales Tier bei primärer Infektion. Bei Impfung von Rindern gegen Rauschbrand und Milzbrand, Impfung von Schweinen gegen Rotlauf ist es bekannt, daß diese Tiere für spontane Infektion von Rauschbrand, Milzbrand und Rotlauf empfindlicher sind als normale, nichtgeimpfte Tiere. Durch das Bestehen eines hypersensiblen Zustandes bei Pferd No. 74, welches sich als im Besitz von noch nicht ganz geheilter Infektionsherde erwies, kann man sich die auftretende tödliche Lungentuberkulose erklären.

Uebrigens sehen wir auch hier wieder, gerade wie bei den Versuchen mit den 3 Ziegen, wie nach subkutaner Einspritzung des Antigens keine direkt bemerkbare Reaktion auftritt, sondern wie beim plötzlichen In-volle-Berührung-bringen des Antigens mit seinen Antikörpern durch intravenöse Injektion die Reaktion so heftig wird, daß das Individuum es mit dem Tode bezahlen muß.

Wo man beim Immunisieren von Pferden zur Bereitung verschiedener Sera die respektiven Kulturen intravenös einspritzt, vollzieht man eine Operation, die vollständig den bei diesen Versuchen gestellten Bedingungen entspricht. Bei der Einspritzung mit Kultur von Bakterien erhält man nicht nur eine immunisierende Wirkung durch die Bildung von Antikörpern (Antitoxinen, Bakteriolysinen) gegenüber dem immunisierenden Antigen der Bakterien, sondern daneben erhält man auch anaphylaktische Antikörper gegenüber dem in den Bakterien anwesenden Eiweißantigen. Spritzt man also bei Immunisierung von Pferden die Kultur intravenös ein, so kommt auch hier das Eiweißantigen intra vitam in unmittelbare Berührung mit den dagegen gebildeten anaphylaktischen

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Antikörpern. Im Gegensatz zur Serumanaphylaxie, welche dadurch, daß man nur mit dem Eiweißantigen zu tun hat, selbständig verläuft, entsteht bei der Bakterienanaphylaxie die Schwierigkeit, daß man es hierbei auch mit der durch das immunisierende Antigen der Bakterien verursachten Wirkung zu tun bekommt.

Man muß beim Studium der Bakterienanaphylaxie zu unterscheiden wissen zwischen den durch die Einspritzung nicht toxischen Antigens (Bakterieneiweiß) verursachten Reaktionserscheinungen und jenen, welche die Folge der Einspritzung des in den Bakterien anwesenden immunisierenden Antigens (u. a. toxischen Antigens in vielen Fällen) sind. In vielen Fällen werden diese Erscheinungen einander decken, wodurch die Unterscheidung schwierig, wenn nicht unmöglich gemacht wird.

Will man die anaphylaktischen Erscheinungen erforschen, so geht man am besten von Bakterien aus, welche als wenig toxisch zu betrachten sind. Bei der Serumbereitung finden wir dieses letzte Verlangen unter den pathogenen Bakterien am besten durch die Rotlaufbacillen erfüllt. Die wenigen toxischen Eigenschaften dieser Bacillen ergeben sich wohl daraus, daß man von diesen Bacillen 500—1000 g Bouillonkultur bei gesunden Pferden intravenös einspritzen kann, ohne diese Tiere damit in Gefahr zu bringen.

Nun ergibt sich bei der Immunisierung von Pferden mit Rotlaufbacillen zur Bereitung des Rotlaufserums, daß nach intravenöser Einspritzung mit Kultur Erscheinungen auftreten, welche sich in zwei Perioden einteilen lassen. Die Erscheinungen der ersten Periode gehören zu den anaphylaktischen Reaktionserscheinungen, die der zweiten Periode zu den toxischen Erscheinungen.

Die direkt nach der Kultureinspritzung auftretenden anaphylaktischen Erscheinungen kennzeichnen sich durch Dyspnoe, Bauchweh und vielfache Defäkation. Bereits während der Manipulation des Einspritzens der Bouillonkultur sieht man im Rhythmus der Atmung Veränderung auftreten. Das Tier beginnt mit den Flanken zu schlagen, auch die Nasenflügel kommen in Aktion. Besonders bei dämpfigen Pferden kann die Dispnoe so heftig werden, daß man sich darüber verwundern muß, wie die Tiere es aushalten können. Defäkation tritt bald nach der Einspritzung auf, in vielen Fällen sogar bereits, bevor die Einspritzung der 500 g Kulturflüssigkeit abgelaufen ist. Häufig steht man verwundert über die Menge Faeces, welche nach kurzer Zeit entleert werden kann. Das Stallpersonal merkt das Resultat beim Einspritzen von vielen Pferden hintereinander am besten an der größeren Menge Faeces, die aufzuräumen sind, und daran, daß die Tiere vielfach nach der Einspritzung ihre Tagesration verweigern. Wir sind wieder in den billigen Tagen, „Viel Mist und wenig Futter" ist ihr charakteristischer Ausdruck. Das Bauchweh kann bald nach der Einspritzung so heftig werden, daß man, hinter dem Tier stehend, sieht, wie es plötzlich eine Bewegung macht, als ob es vor Schmerzen ineinander kriechen wolle. Diese anaphylaktische Periode tritt vielfach unmittelbar nach der Einspritzung auf und endigt gewöhnlich nach 30—40 Minuten. Die Temperatur bleibt während dieser Erscheinungen normal.

Erst beim Anfang der zweiten, der toxischen Periode, welche in der Regel 2 Stunden nach der Einspritzung anfängt, beginnt die Temperatur zu steigen, erreicht in der dritten Stunde nach der Injektion meistens

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ihren Höhepunkt, um darauf wieder zu fallen. Die Temperatursteigerung kann ziemlich ansehnlich sein. Außer der febrilen Temperatur und der in vielen Fällen einige Zeit gestörten Freßlust bemerkt man im übrigen bei den Tieren wenige Krankheitserscheinungen. Die Erscheinungen in der anaphylaktischen Periode können so heftig werden, daß das Tier sozusagen gelähmt wird, es fällt dann hin, erholt sich in der Regel wieder; besonders wenn reichliche Defäkation auftritt, erholt es sich bald wieder.

Jedoch verläuft es nicht immer günstig, einigemale ist es vorgekommen, daß das Pferd noch während oder direkt nach der Kultureinspritzung hinfiel und kurz darauf starb. In einem derartigen Falle dauerte der ganze Prozeß nicht länger als einige Minuten.

Ferner ergibt sich beim Einspritzen der Pferde, daß die anaphylaktischen Erscheinungen besonders deutlich in den Vordergrund treten, wenn zwischen den aufeinander folgenden Einspritzungen eine längere Periode der Ruhe genommen wird, während dabei die toxischen Erscheinungen einigermaßen an Intensität abnehmen.

Beim Immunisieren von Pferden mit anderen Bakterien beobachtet man dieselben Erscheinungen wie bei den Rotlaufpferden. Die toxischen Erscheinungen können hier jedoch das Bild der anaphylaktischen Periode undeutlich machen, wodurch ein gehöriger Unterschied nicht mehr gemacht werden kann. Es ergibt sich wohl, daß die anaphylaktischen Erscheinungen bei intravenöser Einspritzung der Kultur deutlicher und auch schneller auftreten als bei subkutaner Einspritzung.

Daß die Bakterienanaphylaxie beim Immunisierungsprozeß verhältnismäßig wenig Verlust an Pferden verursacht, findet seine Ursache in der geringen Zugänglichkeit des Bakterieneiweißes, als nicht toxisches Antigen betrachtet, für den korrespondierenden Antikörper. Soweit das nicht toxische Antigen der Bakterien in der einzuspritzenden Kulturflüssigkeit (Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung) aufgelöst ist, wird es durch das direkt In-Berührung-kommen mit dem Antikörper heftige Erscheinungen und bisweilen den Tod verursachen können. Soweit es intra vitam nach der Einspritzung aus den Bakterien frei gemacht werden muß, wird dieses nur langsam geschehen können, wodurch die anaphylaktischen Erscheinungen häufig nicht wahrnehmbar verlaufen werden. Die anaphylaktischen Erscheinungen nehmen an Heftigkeit ab, nachdem das aufgelöste Antigen gespalten ist, danach treten die wenig oder gar nicht bemerkbaren Erscheinungen durch die langsame Spaltung des in den Bakterien anwesenden, doch wenig zugänglichen Antigens auf. Hierdurch kann sich die anaphylaktische Periode, wiewohl unmerklich, bis in die toxische Periode erstrecken.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, daß die intravenöse Einspritzung, wobei das Antigen inmitten seiner Antikörper gebracht wird, Reaktion veranlassen kann, während die subkutane Einspritzung ohne merkbare Reaktion verläuft.

Aus dem Ausbleiben der Reaktion nach subkutaner Einspritzung des Antigens bei Tieren, die mit diesem Antigen vorbehandelt waren, darf man also nicht schließen, daß das Tier in einem Zustande von Antianaphylaxie sich befindet.

Die Art der Uebertragung des Antigens scheint für das Auftreten von Anaphylaxie von großem Einfluß zu sein.

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

III. Versuche, bei denen die Antikörper in vivo in direkte Berührung mit ihrem Antigen gebracht werden.

Hier erhalten wir ein umgekehrtes Verhältnis wie bei den vorhergehenden Versuchen. Für diese Versuche muß man Blut oder Serum eines Tieres nehmen, welches mit Serum einer anderen Tierart anaphylaktisch gemacht ist, und dieses bei einem Repräsentanten der Art, welche das Antigen geliefert hat, einspritzen.

Blut von dem Rinde 3 (s. p. 263), das wiederholt mit Pferdeserum eingespritzt war, wurde direkt, bevor Gerinnung auftreten konnte, in die Blutbahn eines normalen, nicht vorbehandelten Pferdes gespritzt. Nachdem, wie aus der Tabelle hervorgeht, dem Rinde 3 am 18. Dez. 1908 zum viertenmale Serum eingespritzt worden war, wurden am 12. Jan. 1909 20 ccm Blut dieses Rindes intravenös dem normalen Pferde No. 98 eingespritzt. Dieses Pferd zeigt kurz nach der Einspritzung als einzige Erscheinung Hautjucken an den Vorderbeinen, den Hinterbeinen und der Brustwand, und zwar so stark, daß das Tier bei seinen Bemühungen, sich mit den Zähnen an schwer zu erreichenden Stellen zu scheuern, hinzufallen droht. Dieses Hautjucken nimmt allmählich an Heftigkeit ab und verschwindet im Laufe der Zeit vollständig. Eine derartige Hyperalgesie der Haut ist, wie bekannt, ein Symptom, welches besonders bei sensibilisierten Meerschweinchen häufig als Reaktion auf die Probeinjektion beobachtet wird.

Für das Versuchstier weniger günstig lief der Versuch ab, bei dem Blut eines wiederholt mit Rinderserum eingespritzten Pferdes intravenös bei einem nicht vorbehandelten Rinde eingespritzt wurde.

Hierzu wurde Blut von Pferd No. 75 genommen, welchem Pferde große Mengen Rinderserum eingespritzt worden waren.

Pferd No. 75					
17. April	1908	10 ccm	Rinderserum	intravenös	
24. „	1908	20 „	„	„	
1. Mai	1908	30 „	„	„	
8. „	1908	40 „	„	„	
15. „	1908	50 „	„	„	
23. „	1908	80 „	„	„	
30. „	1908	120 „	„	„	
6. Juni	1908	180 „	„	„	
13. „	1908	180 „	„	„	
20. „	1908	100 „	„	„	
27. „	1908	200 „	„	„	
17. Juli	1908	200 „	„	„	
5. August	1908	200 „	„	„	
24. „	1908	300 „	„	„	
12. September	1908	200 „	„	„	
25. Oktober	1908	200 „	„	„	
2. Dezember	1908	100 „	„	„	

Auf diese Einspritzungen reagierte das Pferd in der Regel mit heftiger Beklemmung, ein einziges Mal sogar fiel das Tier nach der Injektion hin und zeigte schwere Symptome.

Es ist eigentümlich, daß das Serum dieses Pferdes bei Untersuchung in vitro kein Präzipitat mit Rinderserum liefert.

Eine 2-jährige Färse wurde nun intravenös mit 40 ccm Blut von Pferd No. 75 eingespritzt. Es muß mitgeteilt werden, daß dieses Rind

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

vorher niemals mit Pferdeserum behandelt worden war. Das Blut von Pferd No. 75 wurde als solches eingespritzt, also nicht defibriniert. Um dieses erreichen zu können, wurde der Versuch wie folgt angestellt:

Pferd und Rind wurden nebeneinander gestellt. Bei beiden Tieren wurde eine Kanüle in die Vena jugularis gestochen. Nun wurde mit einer auf beide Kanülen passenden Spritze von 40 ccm Inhalt, indem man die Vena jugularis aufschwellen ließ, Blut vom Pferde abgesogen. Nachdem sich die Spritze als vollständig mit Blut gefüllt erwiesen, wurde der Inhalt augenblicklich in die Vena jugularis des Rindes gespritzt. Beides geschah in so kurzer Zeit, daß vom Gerinnen des Blutes vor dem Einspritzen beim Rinde keine Rede sein konnte. Unmittelbar nach der auf diese Weise durchgeführten Injektion beginnt das Rind zu wanken und droht hinzufallen. Es geht mit gekrümmtem Rücken einige Schritte vorwärts, fällt um und bleibt mit unter den Leib gezogenen Beinen liegen. Ein Versuch, es zum Aufstehen zu bewegen, mißlingt. Das Tier bekommt bald darauf Krämpfe, fällt platt auf die Seite, schlägt mit den Beinen, Kaubewegungen und Zungenstrecken treten auf. Die Maulschleimhaut ist stark anämisch, Corneareflex aufgehoben, nicht fühlbarer Puls- und Herzschlag. Der Tod tritt 10 Minuten nach der Injektion ein.

Bei der Sektion ergibt sich, daß das Blut nur langsam zur Gerinnung kommt, das ausgeschiedene Serum ist stark hämolytisch. Die Lungen zeigen Lungenödem. Die Mucosa des Labmagens und Dünndarmes sehr blutreich. Nieren und Leber dunkelrot gefärbt. Im allgemeinen zeigen die Organe das Bild starker Hämolyse.

Mit Blut von dieser Kuh wurde direkt ein normales Kaninchen No. 8 eingespritzt, um feststellen zu können, ob dieses Blut noch schädliche Stoffe für ein derartiges Tier enthalte. Intravenös eingespritzte 5 ccm blieben ohne die geringste Wirkung. Das Blut dieser an Anaphylaxie gestorbenen Kuh enthält also direkt nach dem Tode keine für ein Kaninchen giftige Stoffe mehr.

Dieser Versuch mit Blut von Pferd No. 75 wurde auf dieselbe Weise mit zwei Rindern und einem Paar nüchterner Kälber, die auch, soweit bekannt, vorher niemals mit Pferdeserum eingespritzt waren, wiederholt.

Rind I. Am 13. März 1909 intravenös 40 ccm Blut eines normalen Pferdes Das Rind reagiert hierauf nicht, woraus sich ergibt, daß man einem Rinde 40 ccm Pferdeblut einspritzen kann, ohne daß das Tier schädliche Folgen empfindet.

Nachdem das Tier darauf nach Verlauf einiger Zeit intravenös mit 40 ccm Blut von Pferd No. 75 eingespritzt wurde, tritt augenblicklich Reaktion auf. Direkt nach der Einspritzung stürzt das Rind hin, bleibt mit unter den Leib gezogenen Beinen liegen, ohne weiter noch andere Erscheinungen aufzuweisen.

Die Reaktion ist in diesem Falle viel weniger heftig als bei dem vorhergehenden Versuche mit der Färse.

Rind II. Intravenös 40 ccm Serum von Pferd No. 75. Hierauf tritt keine Reaktion auf.

Möglicherweise sollte dies der Tatsache zugeschrieben werden können, daß in diesem Falle nur Serum eingespritzt wurde, während bei der Färse und Rind I das Blut als solches genommen wurde.

Jedoch auch bei den folgenden zwei Kälbern wurde nach Einspritzung mit Blut von Pferd No. 75 ebensowenig irgendwelche Reaktion von Bedeutung erhalten.

Kalb 1. 4. Febr. intravenös 5 ccm Blut von Pferd No. 75. Hierauf tritt nur leichtes Hautjucken auf, was bald wieder verschwindet.

Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

5. Febr. intravenös 10 ccm Blut von Pferd No. 75.
6. Febr. intravenös 20 ccm Blut von Pferd No. 75.
Nach beiden Einspritzungen tritt keine einzige Erscheinung von Anaphylaxie auf.

Kalb 2. Intravenös 40 ccm Blut von Pferd No. 75. Die einzige auftretende Erscheinung ist die kurze Zeit anhaltende frequente Atmung.

Weitere Folgen empfindet das Tier nicht, woraus wohl hervorgeht, daß die gestorbene Färse nicht durch Einspritzung einer zu großen Menge artfremden Blutes (Pferdeblut) gestorben sein kann, sondern daß die bei dieser Färse auftretenden Erscheinungen die Folge der Wechselwirkungen zwischen dem Antikörper enthaltenden Pferdeblute und dem im Blute des Rindes anwesenden Antigen gewesen sein müssen.

Obwohl bei diesen Versuchen nicht in allen Fällen gleich ernstliche Reaktion auftritt, sogar jede Reaktion ausbleiben kann, so scheint es doch in einzelnen Fällen höchst gefährlich sein zu können, Blut, welches lytische Antikörper im Nicolleschen Sinne enthält, intra vitam mit dem korrespondierenden Antigen zusammenzubringen.

Das Blut der Tierart A kann also durch Vorbehandlung von Tierart A mit Blut oder Serum von Tierart B auf einen hohen Grad von Giftigkeit für Tierart B gebracht werden.

Ist Tierart A genügend vorbehandelt, so genügt eine Injektion mit Blut von Tierart A in die Blutbahn von Tierart B, um heftige Erscheinungen verursachen zu können.

Die Theorie der Entwickelung anaphylaktischer Antikörper gibt hierfür die Erklärung.

IV. Versuche, bei denen die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper in vivo erforscht wird durch Einspritzung in eine für beide fremde Tierart.

Das Serum von Rind 3 (s. p. 263) wurde als Substanz gebraucht, welche lytische Antikörper gegenüber Pferdeserum enthalten sollte. Hiermit wurden Kaninchen und Meerschweinchen eingespritzt, während diese Tiere mit normalem Pferdeserum, als die Antigen enthaltende Substanz, nachgespritzt wurden (s. folgende Tabelle).

Sehr eigentümlich und von eingreifender Bedeutung sind die Erscheinungen bei Kaninchen 5. Am Tage nach der Einspritzung stößt das Tier überall an, es sieht augenscheinlich nichts mehr. Auch das Gehör scheint verschwunden zu sein. Dieses letztere bessert sich jedoch schneller als das Sehvermögen, das erst nach Verlauf einiger Tage wieder normal wird. Nachdem es während 8 Tagen keine Nahrung zu sich genommen hatte, beginnt das Tier wieder zu fressen und obwohl es sehr stark abgemagert ist, bleibt es doch am Leben. Das Tier wird wieder vollständig normal, bleibt jedoch stets arg nervös.

	15. Januar 1909	Folgen
Kaninchen 4	Intravenös 5 ccm Serum Rind 3, 10 Min. später intravenös 5 ccm Pferdeserum	Frequente Atmung
Kaninchen 5	Intravenös 5 ccm Serum Rind 3, 15 Min. später intravenös 5 ccm Pferdeserum	Gesicht und Gehör verschwunden, Lähmung der Adduktoren
Kaninchen 6	Intravenös 5 ccm Serum Rind 3, direkt nachher intravenös 5 ccm Pferdeserum	Keine Reaktion
Kaninchen 7	Intravenös 5 ccm Serum Rind 3, direkt nachher intravenös 5 ccm Pferdeserum	Keine Reaktion

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	15. Januar 1909	16. Januar 1909	Folgen
Cavia 3	Subkutan rechtes Hinterbein 5 ccm Serum Rind 3	Starkes Oedem rechtes Hinterbein. Subk. linkes Hinterbein 5 ccm Pferdeserum	Keine Reaktion
Cavia 4	Subkutan rechtes Hinterbein 5 ccm Serum Rind 3	Starkes Oedem rechtes Hinterbein. Subk. linkes Hinterbein 5 ccm Pferdeserum	Keine Reaktion
Cavia 5	Subkutan rechtes Hinterbein 5 ccm Serum Rind 3	Oedem rechtes Hinterbein. Subk. linkes Hinterbein 5 ccm Pferdeserum	Stirbt 17.—18. 1.
Cavia 6	Subkutan linkes Hinterbein 5 ccm Serum Rind 3	Oedem linkes Hinterbein. Subk. rechtes Hinterbein 5 ccm Pferdeserum	Stirbt 17.—18. 1.

Von einer stets auftretenden Reaktion ist keine Rede, da Kaninchen 6 und 7 kein einziges Symptom zeigen. Obwohl es sehr gut möglich ist, daß das Sterben der beiden Caviae 5 und 6 verhältnismäßig kurz nach dem Versuch der Wirkung zwischen dem eingespritzten Rinder- und Pferdeserum resp. als Antikörper und Antigen enthaltende Substanz zugeschrieben werden muß, so geht doch aus dem Nichtreagieren der auf dieselbe Weise behandelten Caviae 3 und 4 hervor, daß das Resultat des Versuches auch hier sehr inkonstant ist.

Man wird durch das konstante Auftreten von Oedemen bei allen 4 Caviae am Tage nach der Einspritzung mit Serum von Rind 3 überrascht. Diese Oedeme, welche an der Injektionsstelle des Serums dieses Rindes auftraten, sind besonders stark bei Caviae 3 und 4; nach einigen Tagen ist alles wieder vollkommen resorbiert. Wir wissen, daß Rind 3 eines der 6 Rinder ist, welche nach wiederholter subkutaner Einspritzung mit Pferdeserum niemals irgendwelche Reaktion gezeigt haben. Nimmt man an, daß sich trotz des Ausbleibens jeder Reaktion bei diesen Rindern doch Antikörper gebildet haben, dann kann man sich die Frage stellen, ob es diese Antikörper sein können, welche als die Ursache der Oedeme bei den 4 Meerschweinchen betrachtet werden müssen, oder ob jedes Rinderserum als solches derartige Oedeme verursachen kann. Im ersten Falle würde man also im Auftreten eines derartigen Lokalödems bei Caviae ein interessantes Reaktivum besitzen, mit dem man die Antikörper im Serum eines Tieres würde nachweisen können, welches selbst nicht auf wiederholte (subkutane) Antigeninjektion reagiert.

Um hierauf eine Antwort geben zu können, wurden 6 Caviae wie folgt behandelt. Es sei hier nochmals daran erinnert, daß nur frisches, nicht inaktiviertes Serum gebraucht wurde:

	29. Januar 1909	30. Januar 1909
Cavia 7	Subkutan 1 ccm normales Rinderserum	Keine Reaktion
„ 8	Subkutan 1 ccm Serum Rind 1	„ „
„ 9	Subkutan 1 ccm Serum Rind 3	„ „
„ 10	Subkutan 1 ccm Serum Rind 3	„ „
„ 11	Subkutan 5 ccm normales Rinderserum	Oedem
„ 12	Subkutan 5 ccm Serum Rind 3	„

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ergibt sich, daß auch bei Einspritzung von normalem Rinderserum bei einem Meerschweinchen Oedem auftreten kann, während nach Einspritzung von Serum eines mit Pferdeserum vorbehandelten Rindes das Auftreten von Oedemen an der Injektionsstelle nicht stets der Fall zu sein scheint. Ein derartiges Oedem scheint also kein Reaktivum zu sein, mit welchem anwesende Antikörper im Serum nachgewiesen werden können. Wohl geht aus dem Mitgeteilten hervor, daß Rinderserum als solches Stoffe enthält, welche bei subkutaner Einspritzung bei Caviae Oedem verursachen können, was somit mit dem Befunde von Thomassen (23) übereinstimmt.

Da nicht bei jedem mit Rinderserum behandelten Meerschweinchen ein derartiges Oedem auftritt, scheint auch die Individualität des Versuchstieres von Einfluß auf die Tatsache zu sein, ob diese Reaktionserscheinung auftritt oder nicht.

Mit Serum von Pferd No. 75 (s. p. 273) wurden übereinstimmende Versuche wie mit Serum von Rind 3 gemacht. Das Serum dieses mit großen Mengen Rinderserum vorbehandelten Pferdes ist hier die Antikörper enthaltende Substanz, während mit normalem Rinderserum als Antigensubstanz nachgespritzt wurde.

	14. Januar 1909	Folgen
Kaninchen 1	Intravenös 5 ccm Serum Pferd No. 75, 5 Minuten später intravenös 5 ccm Normal-Rinderserum	Keine
Kaninchen 2	Intravenös 5 ccm Serum Pferd No. 75, $^1/_2$ Stunde später intravenös 5 ccm Normal-Rinderserum	„
Kaninchen 3	Intravenös 5 ccm Serum Pferd No. 75, 24 Stunden später intravenös 10 ccm Normal-Rinderserum	„
Cavia 1	Subkutan 5 ccm Serum Pferd No. 75, 24 Stunden später subkutan 5 ccm Normal-Rinderserum	„
Cavia 2	Subkutan 5 ccm Serum Pferd No. 75, 24 Stunden später subkutan 5 ccm Normal-Rinderserum	„

Weder bei den Kaninchen noch bei den Caviae tritt hier irgendwelche Reaktion auf.

Die Versuche, bei denen der Antikörper und das Antigen in einer Tierart zusammengebracht wurden, welche sowohl von der Antikörper enthaltenden Tierart verschieden ist, als auch von der Antigen liefernden Art, geben augenscheinlich kein Resultat, aus welchem irgendwelche Schlußfolgerungen gezogen werden können.

Ob Reaktion auftritt oder nicht, scheint wesentlich durch die Individualität des als Reaktivum benutzten Tieres beeinflußt zu werden.

V. Versuche, bei denen Antigen und Antikörper in vitro zusammengebracht und danach bei Versuchstieren eingespritzt werden.

Zweck dieser Versuche ist es, zu erforschen, ob sich bei Einwirkung in vitro von Antigen und Antikörper aufeinander Stoffe bilden können, welche Versuchstieren eingespritzt, toxische Eigenschaften für diese Tiere besitzen.

Als Antikörper enthaltende Substanz wurde defibriniertes Blut oder Serum vom Pferd No. 75 (p. 273) gebraucht. Dazu gehörte normales

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Rinderserum als Antigensubstanz, da Pferd No. 75 mit Rinderserum sensibilisiert war.

An erster Stelle wurde defibriniertes Blut von Pferd No. 75 genommen und dieses mit Serum eines normalen Rindes partes equales vermischt. Diese Mischung wurde 2 Stunden lang bei 37° hingestellt. wodurch Antigen und Antikörper genügend miteinander in Berührung gewesen waren, um eventuell zur Bildung eines Giftstoffes Anlaß gegeben zu haben.

Darauf wurden zwei Caviae neben zwei Kontrollcaviae eingespritzt.

	20. Februar 1909	Erscheinungen nach 24 Std.
Cavia 13	Subkutan 1 ccm defibriniertes Blut Pferd No. 75	Oedem
„ 14	„ 1 „ „ „ „ „ 75	keine
„ 15	Subk. Mischung {0,5 ccm defibrin. Blut, Pferd No. 75 / 0,5 „ „ „ normales Rind}	keine, stirbt 27. Febr.
„ 16	„ „ {1,5 „ „ „ Pferd No. 75 / 1,5 „ „ „ normales Rind}	zieml. stark. Oedem, stirbt 25. Febr.

Das sich bei Cavia 16 bildende Oedem kann nicht als typisches Symptom gelten infolge von Stoffen, welche durch Einwirkung von Antigen und Antikörper aufeinander entstehen.

Auch Kontrollcavia 13 zeigt dieses Oedem, während dieses Meerschweinchen nur mit Antikörper enthaltendem Serum eingespritzt wurde.

Die Oedeme wird man wohl Stoffen zuschreiben müssen, welche in einer oder in beiden Blutarten anwesend sind, Stoffen also, die weder mit den Antikörpern noch mit dem Antigen in irgendwelchem ursächlichen Zusammenhange stehen.

Es ist wohl eigentümlich, daß die beiden Kontrollcaviae am Leben blieben, während Meerschweinchen 15 und 16 beide starben, und zwar in der Reihenfolge, daß das Meerschweinchen, welches die größte Menge des gemischten Blutes empfangen hat, zuerst starb. Hierbei sollte man an eine schädliche Wirkung von Stoffen denken können, welche sich nach Einwirkung der das Antigen und die Antikörper enthaltenden Blutarten aufeinander gebildet haben. Sollten derartige Stoffe tatsächlich die Todesursache dieser beiden Caviae gewesen sein, so scheint es, daß sie nur langsam ihre schädliche Wirkung haben entfalten können. Gerade der lange Zeitverlauf zwischen der Einspritzung und dem Sterben der Meerschweinchen läßt eine Schlußfolgerung in obengenanntem Sinne wohl einigermaßen als gewagt erscheinen. Dieser Versuch wurde nochmals wiederholt, wobei genau auf dieselbe Weise verfahren wurde, nur wurden nun an Stelle des defibrinierten Blutes Serum vom Pferd No. 75 und normales Rinderserum genommen.

	23. Februar 1909	Erscheinungen nach 24 Std.
Cavia 17	Subkutan 2 ccm Serum Pferd No. 75	keine
„ 18	„ 2 „ normales Rinderserum	„
„ 19	Subkutane Mischung {1 ccm Serum, Pferd No. 75 / 1 „ „ normales Rind}	„

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nimmt man somit Serum an Stelle von defibriniertem Blut, so tritt keine Reaktion auf.

Wenn man nun das Sterben von Meerschweinchen 15 und 16 als Reaktion auf die Einspritzung der Mischung defibrinierten Blutes auffaßt, so sehen wir auch hier wiederum, wie bei der Anwendung von Blut wohl Reaktion auftritt, jedoch bei der Verwendung von Serum keine merklichen Erscheinungen auftreten. Dasselbe nahmen wir bereits bei den Versuchen wahr, bei denen Rindern Blut und Serum von Pferd No. 75 eingespritzt wurden. Die beiden nüchternen Kälber machten einigermaßen eine Ausnahme davon, jedoch ist es die Frage, inwieweit das jugendliche Alter hierbei von Einfluß war.

Man kann aus diesen Versuchen die Bildung von für Caviae giftigen Stoffen als Folge der Wirkung von Antigen und Antikörper aufeinander nicht mit Bestimmtheit nachweisen.

VI. Wiederholte Einspritzung von Schweinen mit Pferdeserum.

Da es für die tierärztliche Praxis als von großer Bedeutung erachtet werden muß, zu wissen, wie sich Schweine wiederholten Serumeinspritzungen gegenüber, speziell mit Pferdeserum, verhalten, wurden diesbezügliche Versuche angestellt.

Zwei ausgewachsene Schweine wurden wiederholt mit Pferdeserum eingespritzt:

Schwein 1	Menge des eingespritzten Pferdeserums	Erscheinungen	Schwein 2	Menge des eingespritzten Pferdeserums	Erscheinungen
2. 10. 08	Subkutan 25 ccm	keine	2. 10. 08	Subkutan 25 ccm	keine
17. 10. 08	„ 25 „	„	17. 10. 08	„ 25 „	„
13. 11. 08	„ 25 „	„	13. 11. 08	„ 25 „	„
9. 12. 08	„ 25 „	„	9. 12. 08	„ 25 „	„
6. 1. 09	„ 25 „	„	6. 1. 09	„ 25 „	„
3. 2. 09	„ 25 „	„	4. 2. 09	„ 25 „	„
5. 3. 09	„ 25 „	„	4. 3. 09	„ 25 „	„
5. 4. 09	Intravenös 25 „	„			

Die beiden in sehr gutem Ernährungszustand sich befindenden schweren Schweine empfanden von den wiederholten Serumeinspritzungen nicht die geringsten Folgen. Trotz dieser Versuche wurden die Schweine noch schwerer, so daß sie als fett verkauft werden konnten.

Die intravenöse Injektion bei Schwein 1 geschah in eine Ohrader. Auch hiernach traten keine merklichen Erscheinungen auf, was wohl beweist, daß keine Antikörper gegen Pferdeserum gebildet werden.

Auch aus der Praxis, wo es bei der Behandlung des Rotlaufs und der Brustseuche wiederholt vorkommen wird, daß Schweine mehr als einmal in kürzeren oder längeren Zwischenräumen mit artfremdem Serum eingespritzt werden, ist bis heute tatsächlich nichts von Erscheinungen bekannt, die auf Anaphylaxie hinweisen. Besonders bei der Behandlung gegen die Brustseuche wurden zahlreiche Schweine mehr als einmal mit Brustseucheserum, entweder kurativ oder präventiv, eingespritzt.

Nur von zwei Tierärzten ging Bericht ein, daß sie Krankheits-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

erscheinungen bei Schweinen beobachtet haben, welche tags vorher aufs neue mit Brustseucheserum eingespritzt worden waren.

Der Tierarzt van Haselen in Amersfoort behandelte sehr viele Schweine mit gutem Erfolg mit Brustseucheserum. Nach seinen Angaben wurden von diesen Schweinen die folgende Anzahl mehr als einmal mit wechselnden Zwischenpausen mit Serum behandelt:

Besitzer	1. Einspritzung		2. Einspritzung		3. Einspritzung		4. Einspritzung	
	Datum	Anzahl Schweine	Datum	Anzahl Schweine	Datum	Anzahl Schweine	Datum	Anzahl Schweine
A	4. 1. 09	42	2. 2. 09	41	4. 3. 09	38	23. 6. 09	11
	15. 2. 09	9	4. 3. 09	9				
	3. 6. 09	44	23. 6. 09	44	16. 8. 09	42		
	23. 6. 09	18	16. 8. 09	17	14. 9. 09	17	4. 11. 09	17
	16. 8. 09	43	14. 9. 09	43	4. 11. 09	43		
B	3. 5. 09	20	28. 6. 09	20	13. 7. 09	4		
	27. 9. 09	45	3. 11. 09	45				
C	14. 6. 09	17	9. 8. 09	17				
D	27. 9. 09	14	19. 10. 09	14				
	12. 11. 09	19	9. 12. 09	19				

Der Unterschied zwischen der Anfangs- und Endziffer der behandelten Tiere weist auf die Anzahl der seit Beginn der Behandlung verkauften oder gestorbenen Schweine.

Dieser Tierarzt macht dabei folgende Mitteilungen: „Was die wiederholten Einspritzungen mit Brustseucheserum betrifft, so kann ich melden, daß darnach niemals durch mich unerwünschte Erscheinungen beobachtet sind, außer daß bei dem unter B gemeldeten Besitzer, bei dem ich am 3. November 1909 45 Schweine von 50 kg, von denen verschiedene husteten, mit 20 g Brustseucheserum eingespritzt hatte, und welche Schweine am 27. September 1909 zum ersten Male mit 16 g Serum eingespritzt waren, verschiedene Schweine tags nach der stattgefundenen Einspritzung Krankheitserscheinungen zeigten, so daß der Eigentümer sich beunruhigt fühlte. Eine große Anzahl Schweine kam bei der Fütterung nicht an den Trog; sie waren traurig, blieben liegen, husteten mehr als gewöhnlich, waren kurzatmig, einzelne sogar mit Bauchschlag. Nach einigen Tagen nahmen diese Erscheinungen allmählich wieder ab und alle Schweine erholten sich. Noch niemals war dies vorher und auch später nicht mehr von mir beobachtet worden, während doch verschiedentlich junge Schweine durch wiederholte Injektionen von Brustseucheserum durch mich passiv immunisiert wurden."

Gleichwie sein Kollege in Amersfoort, teilte der Tierarzt Keukenmeester in Vlaardingen ebenso bereitwillig die von ihm bei Schweinen nach Reinjektion mit Brustseucheserum beobachteten Erscheinungen mit. „Bei einem Schweinemäster und Schweinezüchter in Maasland brach Brustseuche unter den Schweinen aus. Unter den Ferkeln von 3—4 Monaten, den sogenannten Ueberläufern, waren zwei Zuchten (a und b), die große Pockenpusteln über den ganzen Körper zeigten, besonders an Ohren, Augenlidern, Bauch und Innenseite der Gliedmaßen. Die Ferkel aus Zucht b husteten ziemlich stark. Diese hustende Zucht wurde zweimal, in Zwischenräumen von ca. 3 Tagen, mit Brustseucheserum behandelt. Nach der ersten Injektion blieb ihr Gesundheitszustand, gerade

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wie bei Zucht a, gut, die Tiere fraßen gut und zeigten stets rundgefüllte Bäuche. Nach der zweiten Injektion von Zucht b waren alle Ferkel am folgenden Tage totkrank, lagen dicht beieinander zu einem Haufen vereinigt, zeigten hohe Temperatur, 40—41° C. Nach ein paar Tagen verendeten einige und nach 8 Tagen waren alle tot. Sie zeigten auch alle Darmkatarrh. Zucht a zeigte nichts Abnormes, die Pockenpusteln vertrockneten, die Ferkel wuchsen gut. Andere, auch brustseuchekranke Ferkel, die ebenfalls zweimal mit Brustseucheserum behandelt wurden, zeigten keines akute Krankheitssymptome."

Hat man es in den durch diese Tierärzte beobachteten Fällen nun wirklich mit Anaphylaxie zu tun gehabt? Die Beantwortung dieser Frage ist am leichtesten für die Fälle von Keukenmeester. Nach meiner Meinung hat man es hier nicht mit Krankheitserscheinungen, welche der zweiten Seruminjektion zugeschrieben werden müssen, zu tun gehabt. Das „post hoc, ergo propter hoc" geht auch hier nicht an. Die zweite Einspritzung geschieht bereits 3 Tage nach der ersten Einspritzung. Obwohl die Menge des eingespritzten Serum nicht angegeben ist, so wird diese doch jedesmal nicht weniger als 5 g betragen haben. Obwohl von der Entwicklung der Anaphylaxie bei Schweinen noch nichts bekannt ist, darf man doch wohl annehmen, daß, wenn dieser Zustand auch bei Schweinen vorkommt, sich dabei eine Inkubationszeit von weniger als 3 Tagen nicht wird finden lassen. Es scheint mir wohl sicher, daß wir es in diesem Falle nicht mit Anaphylaxie zu tun haben, sondern mit einer fortschreitenden Entwicklung der bei den Ferkeln bestehenden Krankheiten (Brustseuche und Pockenpusteln).

Weniger sicher kann man sich in dem Falle von van Haselen aussprechen. Wohl haben wir es auch hier mit Tieren zu tun, die bereits Brustseucheerscheinungen zeigten, was besonders aus dem Umstand hervorgeht, daß sie längere Zeit husteten. Diese Erscheinungen sind jedoch nicht so heftiger Art, daß man damit die Symptome, welche am Tage nach der zweiten Injektion den Eigentümer mit Unruhe erfüllten, erklären kann. Obwohl die Möglichkeit durchaus nicht ausgeschlossen ist, daß man es auch hier mit einer Zunahme der bestehenden Krankheitserscheinungen, gleichgültig welcher Aetiologie, zu tun hat, scheint es mir andererseits doch zu merkwürdig, daß die Erscheinungen gerade nach der zweiten Seruminjektion auftraten, um sich in diesem Falle bestimmt gegen das Bestehen von Anaphylaxie aussprechen zu können. Nimmt man Anaphylaxie an, dann verliefen die Erscheinungen ziemlich mild, da alle Tiere sich wieder erholten.

Im allgemeinen bekommt man den Eindruck, daß, wenn Anaphylaxie auch bei Schweinen nach wiederholten Einspritzungen mit Pferdeserum vorkommen kann, dieselbe sich bei dieser Tierart schwer entwickelt oder sehr leicht verläuft, da sonst mit Rücksicht auf die große Anzahl Schweine, welche jährlich bei Rotlauf- und Brustseuchebehandlung wiederholt mit Pferdserum eingespritzt wird, Berichte bezüglich anaphylaktischer Erscheinungen von verschiedener Seite eingelaufen wären.

VII. Versuche mit Laboratoriumstieren.

Das vorhandene Material von Kaninchen, welche bereits früher für verschiedene Zwecke mit Serum eingespritzt worden waren, erhielt im Oktober von neuem Serum:

Generated on 2019-09-14 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

		Erscheinungen
Kaninchen 45		
29. 1. 08	Intravenös 20 ccm Pferdeserum	
2. 4. 08	„ 5 „ „	?
1. 10. 08	„ 5 „ „	Stirbt anaphylaktisch
Kaninchen 28		
29. 1. 08	Intravenös 5 ccm Pferdeserum	
2. 4. 08	„ 5 „ „	?
1. 10. 08	„ 5 „ „	Keine Reaktion
16. 10. 08	„ 5 „ „	„ „
7. 11. 08	„ 5 „ „	Stirbt anaphylaktisch
Kaninchen 38		
29. 1. 08	Intravenös 20 ccm Milzbrandserum	
26. 2. 08	1 Oese Milzbrandagarkultur	
2. 4. 08	Intravenös 5 ccm Milzbrandserum	?
1. 10. 08	„ 5 „ „	Keine Reaktion
16. 10. 08	„ 5 „ „	Stirbt anaphylaktisch
Kaninchen 34		
29. 1. 08	Intravenös 10 ccm Milzbrandserum	
26. 2. 08	1 Oese Milzbrandagarkultur	
2. 4. 08	Intravenös 5 ccm Milzbrandserum	?
3. 10. 08	„ 5 „ „	Keine Reaktion
16. 10. 08	„ 5 „ „	„ „
13. 11. 08	„ 5 „ „	Stirbt anaphylaktisch
Kaninchen 35		
29. 1. 08	Intravenös 100 ccm Milzbrandserum	
26. 2. 08	1 Oese Milzbrandagarkultur	
2. 4. 08	Intravenös 5 ccm Milzbrandserum	?
3. 10. 08	„ 5 „ „	Keine Reaktion
16. 10. 08	„ 5 „ „	„ „
13. 11. 08	„ 5 „ „	„ „
17. 11. 08	„ 5 „ „	Stirbt anaphylaktisch
Kaninchen 42		
29. 1. 08	Intravenös 10 ccm Perdeserum	
2. 4. 08	„ 5 „ „	?
1. 10. 08	„ 5 „ „	Keine Reaktion
7. 11. 08	„ 5 „ „	„ „
14. 12. 08	„ 5 „ „	„ „
30. 12. 08	„ 5 „ „	„ „
5. 1. 09		Stirbt, Pyämie
Kaninchen 29		
29. 1. 08	Intravenös 10 ccm Pferdeserum	
2. 4. 08	„ 5 „ „	?
1. 10. 08	„ 5 „ „	Keine Reaktion
16. 10. 08	„ 5 „ „	„ „
7. 11. 08	„ 5 „ „	„ „
7. 11. 08	„ 5 „ Blut von gestorbenem Kaninchen 28	Stirbt anaphylaktisch

Aus diesen, die Gesamtzahl behandelter Kaninchen aufführenden Tabellen geht hervor, daß nur im Falle von Kaninchen 45 die durch die früheren Einspritzungen erzeugte Ueberempfindlichkeit noch bestand. Bei allen anderen Kaninchen war die Ueberempfindlichkeit nach einem Zeitraum von 6 Monaten (April bis Oktober) erloschen, da diese Kaninchen erst wieder aufs neue sensibilisiert werden mußten, bevor Reaktion eintrat. Bei Kaninchen 42 gelingt es nicht, Anaphylaxie hervorzurufen. Das wiederholt eingespritzte Kaninchen reagiert kein einziges Mal auf die Einspritzungen und stirbt schließlich an einer Ursache, welche mit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Anaphylaxie nichts gemein hat. Obwohl die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß das Kaninchen, wenn es am Leben geblieben wäre, auf eine folgende Injektion reagiert haben würde, geht hieraus doch wohl hervor, daß sich Fälle ereignen können, bei denen die Anaphylaxie nach wiederholter Einspritzung noch nicht hervorgerufen wird. Wahrscheinlich wird die Individualität des Versuchstieres in derartigen Fällen eine große Rolle spielen. Bei den Kaninchen 38, 34 und 35 ergibt sich, daß die Impfung mit Milzbrandkultur auf das längere Fortbestehen des anaphylaktischen Zustandes von keinem Einfluß ist. Auch diese Kaninchen müssen aufs neue sensibilisiert werden. Dies läßt einigermaßen die Vermutung entstehen, daß in der Praxis bei den Rindern, welche Anaphylaxie bei Milzbrandimpfung zeigten, die Impfung mit Milzbrandkultur von keinem Einfluß gewesen sein wird; ein absoluter Beweis ist dies jedoch nicht.

Die Erscheinungen, welche sich bei den Kaninchen als Aeußerungen des anaphylaktischen Shocks ergeben, treten ziemlich kurz nach der intravenösen Einspritzung auf. Je nachdem die Reaktion mehr oder weniger schnell verläuft, werden die Erscheinungen deutlicher wahrnehmbar. In einzelnen Fällen kann das Tier so schnell nach der Injektion sterben, daß für das Auftreten irgendwelcher gut zu studierender Erscheinungen keine Zeit übrig bleibt. In den Fällen, in denen die Reaktion weniger foudroyant verläuft, sehen wir, wie kurz nach der Einspritzung die Atmung schneller und schon bald so frequent wird, daß die Anzahl der Atemzüge nicht mehr zu zählen ist. In einzelnen Fällen bemerkt man, wie das Tier den Kopf einen Augenblick krampfartig hintenüber beugt. Defäkation und Urinieren können auftreten. Ferner sehen wir, wie zuerst das Vorderteil und darauf das Hinterteil gelähmt wird. Sehr deutlich wurde dies bei Kaninchen 29 beobachtet, bei welchem Kaninchen die Reaktion ziemlich langsam verlief. Dieses Kaninchen bleibt mit seitwärts ausgestreckten Vorder- und Hinterbeinen wie gelähmt am Boden liegen. Jedoch kann es die Beine noch biegen und strecken, vom Stützen der Körperlast ist jedoch keine Rede mehr. In einzelnen Fällen tritt kurz vor dem „Exitus letalis“ ein sich einige Male wiederholendes, kurzes, durchdringendes Schreien auf. Eigentümlich ist auch der meistens auftretende Exophthalmos.

Diese bei jeder anaphylaktischen Reaktion mehr oder weniger deutlich auftretenden Erscheinungen dürfen nicht als charakteristisch für die Anaphylaxie betrachtet werden. Kann man doch auch ganz dieselben Symptome bei Kaninchen durch Einspritzung mit Bakterientoxinen, unter anderem Proteus-Kulturen, hervorrufen. Tatsächlich sind die genannten Erscheinungen keine anderen als jene, welche bei jeder schweren Vergiftung durch Einspritzung mit einem stark wirkenden Agens auftreten. Bei der Sektion der Kaninchen findet man keine Abweichung von irgendwelcher Bedeutung. Wohl fällt es stets deutlich auf, daß das Blut erst nach langer Zeit gerinnt, wobei sich ein wenig konsistenter Blutkuchen bildet, während das aufkommende Serum hämolytisch wird.

Aus diesen Versuchen ergibt sich wohl sehr deutlich die Unstetigkeit des Auftretens und Fortbestehens der Anaphylaxie nach Einspritzung von Kaninchen mit Pferdeserum. Es geht nicht an, zu behaupten, daß ein Kaninchen bereits nach einer einzigen Injektion anaphylaktisch ist, so daß es nach Verlauf von 14 Tagen mit Sicherheit auf eine zweite In-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

jektion reagieren wird. Scheint doch häufig eine dritte oder vierte, mit den gehörigen Zwischenpausen durchgeführte Einspritzung erforderlich zu sein. Bisweilen wird man sogar vor der Tatsache stehen, daß das Versuchstier überhaupt nicht anaphylaktisch zu machen ist, wie z. B. Kaninchen 42. In einem derartigen Fall wird man von natürlicher Antianaphylaxie sprechen müssen, in Uebereinstimmung mit der natürlichen Anaphylaxie, bei welcher bereits die erste Injektion mit Antigen den anaphylaktischen Shock hervorruft.

Bei letzterem müssen wir annehmen, daß im nicht vorbehandelten Organismus anaphylaktische Ambozeptoren gegenüber einem bestimmten Antigen vorhanden sind. Beim Menschen sind derartige Fälle bekannt.

Dadurch, daß man die Hervorrufung der Anaphylaxie bei Kaninchen nach einer einzelnen Seruminjektion nicht in der Hand hat, werden die Versuche, die von der Voraussetzung ausgehen, daß das Tier nach einer Injektion sensibilisiert sei, unzuverlässig.

Es wurde wiederholt versucht, ob mit Blut eines unter anaphylaktischen Erscheinungen gestorbenen Kaninchens noch Reaktion zu erlangen sein würde durch Einspritzung dieses Blutes bei normalen Kaninchen und Caviae und direkter Nachspritzung von Pferdeserum. Kaninchen 29 reagiert nicht auf die Einspritzung mit 5 ccm Pferdeserum am 7. November, stirbt jedoch, obwohl langsam, an Anaphylaxie, nachdem eine halbe Stunde später 5 ccm Blut von dem an Anaphylaxie gestorbenen Kaninchen 28 eingespritzt wurden. Dies ist jedoch der einzige Fall, bei dem noch unter derartigen Umständen Reaktion auftritt. Es scheinen also in diesem Falle noch „anaphylaktische Reaktionskörper“ im Blute des gestorbenen Kaninchens 28 anwesend gewesen zu sein, welche imstande sind, bei einem anderen Kaninchen, das kurz vorher Pferdeserum empfangen, doch darauf nicht reagiert hat, auch noch Anaphylaxie zu erwecken. Wohl verliefen die Erscheinungen hier viel langsamer als es bei intravenöser Injektion in der Regel der Fall ist. In diesem Falle ist die Anaphylaxie von Kaninchen 28 einfach passiv auf Kaninchen 29 übertragen, welchem Kaninchen kurz vorher das Antigen eingespritzt ist.

Möglicherweise kann man es sich auch so erklären, daß noch giftige Spaltungsprodukte frei im Blute des abgestorbenen Kaninchen 28 vorkamen und diese ihren Einfluß noch auf ein anderes Kaninchen geltend machen können, gleichviel also, ob dieses Kaninchen bereits vorbehandelt ist oder nicht. In diesem Falle ist das vorher bei Kaninchen 29 eingespritzte Pferdeserum von keinem Einfluß auf die Reaktion gewesen. Die letzte Voraussetzung scheint mir nicht sehr wahrscheinlich, da es dann ja doch mehr vorkäme, daß nach Einspritzung von normalen Tieren mit dem Blut von Tieren, die an Anaphylaxie gestorben sind, bei diesen noch Reaktion auftritt. Auch das Blut der an Anaphylaxie gestorbenen Färse (p. 276) scheint für ein Kaninchen keine Giftstoffe mehr zu enthalten. Das damit eingespritzte Kaninchen 8 reagiert nicht.

Daß nach Einspritzung derartigen Blutes neben Nachspritzung mit Antigen (Pferdeserum) in den meisten Fällen auch keine Erscheinungen auftreten, beweist am besten, daß im Blute anaphylaktisch gestorbener Tiere gewöhnlich keine Antikörper mehr vorkommen, oder wenigstens nicht in genügender Menge, um, mit dem Antigen in vivo zusammengebracht, noch Reaktion erwecken zu können.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachstehende Versuche, angestellt mit dem Blute der an Anaphylaxie gestorbenen Kaninchen 45, 38 und 34 zeigen deutlich, daß mit dem Blute dieser Tiere bei nicht vorbehandelten Tieren keine Reaktion mehr zu erlangen ist:

			Erscheinungen
Normal-Kaninchen A	1. 10. 08	Intravenös 3 ccm Blut vom gestorbenen Kaninchen 45, 15 Minuten später intravenös 5 ccm Pferdeserum	keine
Normal-Kaninchen B	16. 10. 08	Intravenös 5 ccm Blut vom gestorbenen Kaninchen 38, 15 Minuten später intravenös 5 ccm Pferdeserum	keine
Normal-Cavia I	13. 11. 08	Subkutan 5 ccm Blut vom gestorbenen Kaninchen 34, 15 Minuten später subkutan 5 ccm Pferdeserum	keine
Normal-Cavia II	13. 11. 08	Intraperitoneal 5 ccm Blut vom gestorbenen Kaninchen 34, 15 Minuten später intraperitoneal 5 ccm Perdeserum	keine

Hieraus kann man wohl schließen, daß die Anwendung von Blut von Tieren, die unter anaphylaktischen Erscheinungen zugrunde gingen, für die passive Uebertragung der Anaphylaxie in der Regel nicht geeignet ist. Man muß zur passiven Uebertragung Blut oder Serum von sensibilisierten Tieren nehmen, bevor diese die Probeinjektion erhalten haben.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Dr. J. Poels, Direktor des Reichsseruminstituts zu Rotterdam, der mir das Thema dieser Arbeit überließ, für seine hochgeschätzte Hilfe meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Schlußfolgerungen.

1) Rinder, welche länger als einen Monat vorher mit fremdartigem Serum eingespritzt sind, dürfen nicht mehr mit demselben Serum behandelt werden.

2) Die wiederholte Einspritzung von Rindern mit wenigstens 25 ccm Serum und einem Zwischenraum von höchstens einem Monat hat bis heute noch keine nachteiligen Folgen gehabt.

3) Die Art der Uebertragung des Antigens ist von großem Einfluß, ob anaphylaktische Reaktionen auftreten oder nicht.

4) Die intravenöse Injektion des Antigens kann bei den mit diesem Antigen vorbehandelten Tieren Reaktion hervorrufen, auch in solchen Fällen, bei denen die subkutane Injektion wirkungslos blieb.

5) Die intravenöse Injektion von Blut, das anaphylaktische Antikörper enthält, kann bei der Tierart, von welcher das Antigen stammt, anaphylaktische Reaktion verursachen.

6) Weder im Laboratorium, noch in der Praxis ist der absolute

Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Beweis für das Vorkommen von Anaphylaxie bei Schweinen nach Einspritzung mit Pferdserum geliefert.

Wie die in der Praxis und im Laboratorium gesammelten Erfahrungen lehren, ist es unwahrscheinlich, daß durch wiederholte Einspritzung von Pferdeserum bei Schweinen anaphylaktische Erscheinungen ernsthafter Art hervorgerufen werden.

7) Kaninchen scheinen nach einer Seruminjektion nicht konstant sensibilisiert zu sein.

8) Für die passive Uebertragung der Anaphylaxie bei Kaninchen soll man keinen Gebrauch machen von Blut, das von Kaninchen, die unter anaphylaktischem Shock gestorben sind, stammt.

Literatur.

1) Richet et Portier, De l'action anaphylactique de certains venins. (Bull. de la Soc. de Biol. 1902. p. 170—172).
2) Gay u. Southardt, Die relative Spezifizität der Anaphylaxie. (Weich. Jahresber. f. Immunitätsforsch. über das Jahr 1908. p. 293.)
3) Freie Vereinigung für Mikrobiologie, 3. Tagung 1909. (Zeitschr f. Immun-Forsch. Ref. Bd. 1. p. 526.)
4) Delanoe, De l'hypersensibilité tuberculeuse. (Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. T. 11. 1909. No. 3.)
5) Besredka et Edna Steinhardt, De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. (Ann. Instit. Pasteur. T. 21. 1907. p. 117.)
— Du mécanisme de l'antianaphylaxie. (Ann. Instit. Pasteur. T. 21. 1907. p. 384.)
6) Otto, Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. (Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 39.)
7) Gay u. Southardt, Ueber rekurrierende Anaphylaxie und wiederholte Vergiftung von Meerschweinchen durch Pferdeserum. (Weich. Jahresber. f. Immun.-Forsch. über das Jahr 1908. p. 293.)
8) Pfeiffer u. Mita, Studien über Eiweißanaphylaxie. (Zeitschr. f. Immun.-Forsch. Orig. Bd. 4. 1909. H. 4.)
9) Friedemann, U., Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxie. (Zeitschr. f. Immun.-Forsch. Bd. 2. 1909. p. 591.)
10) Gay and Southardt, On serum anaphylaxis in guinea-pig. (Journ. of med. Research. Vol. 16. 1907. p. 143.)
11) Rosenau and Anderson, A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. (Hygienic Laboratory Washington Bull. 1906. No. 29.)
12) Otto, Gay, und Southardt, Levaditi, „Ueber Anaphylaxie." (Weich. Jahresbericht f. Immun.-Forsch. über das Jahr 1907. p. 43.)
13) Kraus u. Doerr, Ueber Bakterienanaphylaxie. Vortrag, gehalten in der „Freien Vereinigung für Mikrobiologie". Berlin, 11—13. Juli 1908. (Wien. klin. Wochenschr. Bd. 21. No. 28.)
14) von Pirquet u. Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig und Wien (Fr. Deuticke) 1905.
15) Arthus, Injections répétées du sérum de cheval chez le lapin. (Compt. Rend. Soc. de Biolog. 1903. p. 817.)
16) Otto, Levaditi, „Ueber Anaphylaxie." Weich. Jahresber. f. Immun.-Forsch. über das Jahr 1907. p. 29.)
17) Richet, Anaphylaxie par la mytilocongestine. (Compt. Rend. Soc. de Biolog. T. 1. 1907. p. 358.)
— Mesure de l'anaphylaxie par la dose émétisante. (Compt. Rend. Soc. de Biolog. T. 1. 1907. p. 643.)
18) Pozerski, Anaphylaxie du cobaye pour la papaine. (Compt. Rend. Soc. de Biolog. 1908. p. 631.)
19) Smith, Theobald, Degrees of susceptibility to diphtheria toxine among guinea-pigs. (Journ. of med. Research. Vol. 22. 1904. p. 3.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

20) Otto, Ueber Anaphylaxie und Serumkrankheit etc. (Kolle und Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 1908. Ergänzungsband 2. p. 263.)
21) Friedemann, M., Ueber passive Ueberempfindlichkeit. (Münch. med. Wochenschr. 1907. p. 2415.)
22) Doerr u. Raubitschek, Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums. (Berlin. klin. Wochenschr. 1908. No. 33.)
23) Thomassen, De immuniseering van het rund tegen tuberkulose. (Departement van Landbouw, Nyverheid en Handel. 1906. p. 58.)
24) Morgenroth, Ueber die Wiedergewinnung von Toxin aus reiner Antitoxinverbindung. (Baumgartens Jahresber. 1905. p. 754. Ref.)
25) Doerr, Das Dysenterietoxin. Jena (Fischer) 1907. (Baumgartens Jahresber. 1907. p. 302. Ref.)
26) Hamburger u. Moro, Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. (Wien. klin. Wochenschr. 1905. No. 15.)
27) Marfan, Le Play und v. Rovere, Levaditi, „Ueber Anaphylaxie." (Weich. Jahresber. f. Immun.-Forsch. 1907. p. 45.)
28) Pick u. Yamanouchi, L. Michaelis, „Anaphylaxie." (Oppenheimer, Handb. d. Biochemie. Bd. 2. 1. Hälfte. p. 702.)
29) Hamburger u. Moro, Anaphylaxie und Präzipitinreaktion. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 4. 1909. H. 4. p. 557.)
30) v. Pirquet, Allergie. (Münch. med. Wochenschr. 1906. p. 1458.)
31) Gay u. Southardt, Die Lokalisation der Zell- uud Gewebeanaphylaxie bei Meerschweinchen, mit Beobachtungen über die Ursache des Todes bei der Serumvergiftung. (Weich. Jahrb. f. Imm.-Forsch. 1908. p. 293.)
32) Vaughan and Wheeler, The effects of egg-white and its split product on animals etc. (Journ. of Inf. Diseases. Vol. 4. 1907. p. 476.)
33) Heilner, Zeitschr. f. Biol. Bd. 1.
34) Richet, De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxie par la mytilocongestine en particulier. (Ann. Inst. Past. T. 21. 1907. p. 497.)
— —, De l'anaphylaxie et des toxogenins. (Ann. Inst. Past. T. 22. 1908. p. 465.)
35) Besredka, Mécanisme de l'anaphylaxie vis-a-vis du sérum de cheval. (Ann. Inst. Past. T. 22. 1908. p. 496.)
36) Rosenau u. Anderson, Levaditi „Ueber Anaphylaxie". (Weich. Jahrb. f. Imm.-Forsch. üb. d. J. 1907. p. 49.)
37) Uhlenhuth u. Haendel, Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweißarten. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Orig. Bd. 4. 1910. H. 6. p. 761.)
38) Besredka, De l'anaphylaxie. Nouvelle étude sur le mécanisme de l'anaphylaxie. (Ann. Inst. Past. T. 23. 1909. p. 801.)
39) Nicolle, Une conception général des anticorps et de leurs effets. (Ann. Inst. Past. T. 22. 1908. p. 26 et 133.)
40) Levaditi, Ueber Anaphylaxie. (Weich. Jahrb. f. Imm.-Forsch. üb. d. J. 1907. p. 53.)
41) Friedberger u. Hartog, Ueber das Verhalten des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 3. 1909. p. 581.)
42) Sleeswijk, Experimenteel onderzoek der serumanaphylaxie. (Handelingen van het 12. Nederlandsch Natuur-en Geneeskundigcongres, Utrecht 15., 16., 17. April 1909. p. 378.)
43) Fleischmann u. Michaelis, Ueber experimentell in vivo erzeugte Komplementschwund. (Med. Klin. 1906. p. 21.)
44) Friedberger u. Hartog, Der Einfluß intravenöser Salzinjektionen auf die aktive und passive Anaphylaxie beim Meerschweinchen. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Orig. Bd. 3. H. 6. p. 614.)
45) Friedberger, Kritik der Theorien über die Anaphylaxie. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Orig. Bd. 2. 1909. H. 2. p. 208.)
46) Poels, Anaphylaxie. (Handelingen van het 12. Nederlandsch Natuur-en Geneeskundigcongres, Utrecht 15., 16., 17. April 1909. p. 360.)
47) Friedberger u. Hartog, Ueber das Verhalten des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 3. H. 6. p. 595.)
48) Sleeswijk, Opstellen over mikrobiologie en immuniteitsleer. II. Anaphylaxie en Serumziekte. (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1910. H. 1. No. 4. 22. Jan.)
49) —, Untersuchungen über Serumhypersensibilität. (Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 2. 1909. p. 133.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

50) Yamanouchi, Ueber die Anwendung der Anaphylaxie zu diagnostischen Zwecken. 1. Mitteilung. Die Diagnose der Tuberkulose des Menschen mittels Anaphylaxie. (Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 47.)
51) Estner, E. u. Stoerk, E., Serologische Untersuchungen bei Tuberkulose der Lunge und der Haut. (Wien. klin. Wochenschr. 1909. No. 23. p. 808.)
52) Bauer, Die passive Uebertragung der Tuberkulose-Ueberempfindlichkeit. (Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 24. p. 1218.)
53) Pfeiffer u. Finsterer, Ueber den Nachweis eines gegen das eigene Carcinom gerichteten anaphylaktischen Antikörpers im Serum von Krebskranken etc. (Wien. klin. Wochenschr. 1909. No. 28. p. 989.)

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Inhalt.

Alphen, A. J. S., Anaphylaxie, p. 242.

Breccia, G., Ueber die Wirkung, welche das Endotoxin des Influenzabacillus auf die Verdauungsfähigkeit des Magensaftes ausübt, p. 239.

Hellemans, J., Ueber das Auftreten des Strongylus pinguicola (Sclerostoma pinguicola Verrill, Stephanurus dentatus Diesing) auf Java und Sumatra, p. 212.

Raubitschek, H., Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra, p. 193.

Tedeschi, Aldo u. Napolitani, Melchiorre, Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie des „Sommerfiebers“, p. 208.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 4.

Ausgegeben am 21. Januar 1911.

Nachdruck verboten.

Ueber den Unterschied zwischen El Tor- und Choleravibrionen.

[Aus dem Hygien.-Bakteriol. Institut (Prof. Dr. R. H. Saltet) der Universität Amsterdam.]

Von Priv.-Doz. Dr. **J. J. van Loghem,** Assistenten.

Vor 2 Jahren habe ich im Pathologischen Institut Medan (Sumatra) 40 ältere und frischere Cholerastämme (Epidemie 1906—1908) mit den von Prof. Kraus und Dr. Crendiropoulo zu meiner Verfügung gestellten El Tor-Stämmen verglichen. Etwa die Hälfte der von mir untersuchten Cholerastämme zeigte gar keine hämolytische Wirkung (Ausstrich auf 10-proz. Ziegenblutagarplatten, 4 Tage beobachtet); die übrigen bildeten in 48 Stunden eine transparente Zone, im Gegensatz zu den El Tor-Stämmen, die schon innerhalb 24 Stunden einen breiten, durchsichtigen Hof erscheinen ließen.

Da bei längerem Arbeiten mit El Tor- und Cholerastämmen der Eindruck ihrer Nichtidentität stärker wurde, versuchte ich eine weitere Analyse, insbesondere der hämolytischen Erscheinung; die Versuche aber schlugen damals fehl.

Im September 1909 verfügte ich in Amsterdam über einen ganz frischen Cholerastamm (v. D.), der von Dr. Stokvis aus dem einzigen Cholerafall, der im Jahre 1909 in Amsterdam vorgekommen war, isoliert worden war. Dieser frische Stamm machte die Ziegenblutagarplatte innerhalb 24 Stunden durchsichtig, weniger intensiv aber als zwei El Tor-Stämme, welche ich aus Indien mitgebracht hatte. Die Eigenschaft des Cholerastammes v. D. ging rasch zurück; jetzt (Oktober 1910) dauert es mehr als 48 Stunden, bevor die Platte transparent geworden ist.

Bei diesen Untersuchungen wurden wir auf die Tatsache aufmerksam, daß die transparente Zone des Stammes v. D., verglichen mit dem hämolytischen Hofe der El Tor-Stämme, etwas grünlich erschien. Ueber diese Erscheinung bin ich jetzt imstande, weiteres zu berichten.

Im August und September dieses Jahres züchtete ich aus 4 gesunden Schiffsleuten aus Rußland Choleravibrionen. Alle diese Stämme, die frisch untersucht wurden, zeigten eine ziemlich starke blutlösende Wirkung innerhalb 48 Stunden (Ziegenblutagar), und auch bei diesen Stämmen wurde wieder beobachtet, daß die durchsichtige Zone sich in der Farbe einigermaßen von dem hämolytischen Hofe der El Tor-Stämme unterschied. Ein vor kurzem aus dem Pathologischen Institut Medan (Sumatra) empfangener frischer Cholerastamm stimmte mit den „Russischen“ Stämmen überein.

Ich habe Dr. Steensma, Lector der pathologischen Chemie der Universität Utrecht, gebeten, mich bei der spektroskopischen Untersuchung der Blutagarplatten unterstützen zu wollen. Mit seiner Hilfe konnte ich den Unterschied zwischen den zwei El Tor-Stämmen und den fünf frischen Cholerastämmen auch spektroskopisch bestätigen.

In dem hämolytischen Hof der El Tor-Kolonieen auf 10-proz. Ziegenblutagar sind die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins deutlich sicht-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bar, während in der transparenten Zone der frischen Cholerastämme spektroskopisch keine Spur von Oxyhämoglobin nachweisbar ist.

Wenn man parallele Versuche macht mit Pepton-Fleischwasserkulturen, zu welchen man eine sterile Aufschwemmung von roten Ziegenblutkörperchen gegeben hat, wird der Eindruck verstärkt, daß die blutlösenden Eigenschaften der El Tor-Stämme und der frischen Cholerastämme nicht identisch sind; die El Tor-Stämme hämolysieren in kurzer Zeit die am Boden liegenden Blutkörperchen, die frischen Cholerastämme scheinen dieselben intakt zu lassen, Hämolyse tritt wenigstens nicht auf.

Den Unterschied im flüssigen Nährboden kann man spektroskopisch demonstrieren. Gibt man zu einer kleinen Menge defibrinierten Hammelblutes destilliertes Wasser und färbt man mit dieser blutigen Flüssigkeit Peptonfleischwasser, bis das Oxyhämoglobin im Spektrum deutlich hervortritt, und züchtet man in dieser schwach roten Nährflüssigkeit El Tor-Stämme und frische Cholerastämme, dann sieht man nach 8 Tagen einen deutlichen Unterschied zwischen El Tor- und Choleraröhrchen. Die El Tor-Röhrchen sind etwas mehr rosa, als beim Anfang des Versuches, es scheint aus den durch das destillierte Wasser lädierten, nicht ganz hämolysierten Blutkörperchen auch der Rest des Blutfarbstoffes in die Flüssigkeit getreten zu sein; das Oxyhämoglobin ist spektroskopisch deutlich sichtbar. Die Choleraröhrchen aber zeigen die gelbliche Farbe des ursprünglichen Mediums; die Restanten der Blutkörperchen bilden ein dunkelbräunliches Sediment; die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins sind fast verschwunden.

Einige vorläufige Versuche mit Wasservibrionen lehrten, daß die Organismen sich teilweise wie El Tor-Vibrionen, teilweise wie Choleravibrionen verhalten.

Da die Unterscheidung der blutlösenden Wirkungen (Hämolyse gegenüber peptischer Wirkung?) vielleicht etwas für die weitere Gruppierung der Vibrionen leistet, insbesondere für das bis jetzt unentschiedene El Tor-Problem, halte ich die Veröffentlichung dieser Beobachtungen für berechtigt.

Oktober 1910.

Nachdruck verboten.

Ueber die experimentelle Infektion der Ziege mit dem Eberthschen Bacillus[1]).

[Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. Universität Rom (Vorstand Prof. G. Baccelli), Abteilung für Tropenkrankheiten, geleitet von Prof. U. Gabbi.]

Von Dr. **Francesco Scordo,** Oberassistenten.

Welche wichtige Rolle die Milch in der Aetiologie der Typhusepidemieen spielt, ist allgemein bekannt, besonders nachdem Koch in dem gegen den Typhus unternommenen Feldzug nachgewiesen hat, in welch hohem Maße die Milch bei der Ausbreitung dieser Krankheit mitwirkt. Andererseits genügt es, einen Blick auf die älteren und neueren Statistiken zu werfen, um sich zu überzeugen, daß bei der Verbreitung

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl (Turin).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Typhusinfektion unter den Nahrungsmitteln nächst dem Wasser die Milch in epidemiologischer Beziehung die größte Bedeutung hat.

In einer zusammenfassenden Statistik von Schüder finden wir gegenüber 462 durch das Wasser bedingte 110 auf die Milch zurückzuführende Typhusepidemieen. Es sind ferner in verschiedenen Ländern mehr oder minder zahlreiche ähnliche Statistiken veröffentlicht worden, bei welchen die Milch mit einer noch höheren Verhältniszahl vertreten ist (Hart, Rossi, Schlegtendal). Kayser hat 1905 festgestellt, daß in 40 Proz. der Typhusfälle die Milch das Infektionsvehikel gewesen war.

Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß in der Mehrzahl dieser Epidemieen die Milch nicht der eigentliche ätiologische Faktor gewesen ist, sondern die Infektion zuweilen auf das Wasser, mit welchem das Milchgeschirr gewaschen wurde, oder auf die Personen selbst zurückzuführen war, welche die Milch manipuliert hatten. So hat man in zahlreichen Fällen feststellen können, daß die Epidemie durch die Milch hervorgerufen worden war, welche aus einer bestimmten Ortschaft herstammte, und daß in dieser eine der Personen, welche das Melken und das Verteilen der Milch besorgte, häufig mit Typhuskranken in Berührung kam; dies geschah z. B. bei der von Jaster beschriebenen Epidemie in Bromberg, bei der von Wernicke berichteten in Posen und bei zahlreichen anderen (Almquist, Reich, Schmidt, Reincke, Rapmund, Davies, Wilkens, Nägeli, Hünermann, Pfuhl, Ascher, Fulton etc.); oder die betreffende Person war selbst einer der sogenannten „Bacillenträger“, eine in epidemiologischer Beziehung sehr wichtige, von v. Drigalski, Conradi, Dönitz und Lentz nachgewiesene Erscheinung. Diese letzteren Autoren haben durch vervollkommnete Untersuchungsmethoden die Anwesenheit des Typhusbacillus bei solchen Menschen mit Bestimmtheit nachgewiesen, die Infektionsquellen näher verfolgt und die Wege, auf denen die Infektion zustande kommt, untersucht. Sie fanden zuerst, daß nicht nur die Typhuskranken, sondern auch die Typhusrekonvaleszenten und die vom Typhus gänzlich geheilten Personen in zahlreichen Fällen mit den Faeces Typhusbacillen entleerten. Einen besonderen Wert haben diesbezüglich die Arbeiten von Conradi, Kayser, Kossel und Nieter, welche die Existenz solcher Bacillenträger bestätigt und die epidemiologische Bedeutung derselben nachgewiesen haben. Untersuchungen von Kayser haben gezeigt, daß etwa 3 Proz. der Typhuskranken noch nach einem Jahr Typhusbacillen mit dem Stuhle entleeren; bei den Beobachtungen von Frosch und Lentz stieg diese Zahl auf 5 Proz.

Es lohnt sich, hier wegen ihrer beweiskräftigen Bedeutung die von Kossel berichtete Epidemie zu erwähnen, welche durch Milch hervorgerufen wurde, die bei dem Melken von einem Bacillenträger infiziert worden war. Nachdem die betreffende Person von dem Geschäft entfernt war, wurden auch keine neuen Typhusfälle mehr beobachtet. Als diese Person, trotz des Verbots, wieder in den Dienst eintrat, beobachtete man wieder einen neuen Fall von Typhus.

Rembold hat, ebenso wie Behla, über Typhusepidemien berichtet, welche nicht durch Milch, sondern durch Milchderivate hervorgerufen wurden. Diesbezüglich sei auch eine in der Stadt Arad (Ungarn) vorgekommene und von Daniel Conradi untersuchte Typhusepidemie angeführt, welche im Laufe von 3 Monaten 142 Personen zum Tode führte und durch Milchsahne hervorgerufen wurde, die in der Nachbarschaft eines Typhuskranken hergestellt war.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ist es aber, damit die Milch Typhusinfektionen hervorruft, stets notwendig, daß ihr die Keime durch infizierte Personen oder durch Personen zugeführt werden, welche mit Typhuskranken in Berührung gekommen sind? Könnte nicht die Milch bei einigen solcher Epidemieen und ebenso bei gewissen Endemieen dieselbe Rolle spielen, wie die Kuhmilch bei der Tuberkuloseinfektion und die Ziegenmilch bei dem Maltafieber?

Diese Frage habe ich zum Gegenstand meiner Untersuchungen gemacht und, auf Rat meines Lehrers Gabbi, zuerst untersucht, ob die Ziegen, welche in Süditalien den größten Teil der gewöhnlich verbrauchten Milch liefern, für die Typhusinfektion empfänglich sind und ob die Bakterien, außer durch die Faeces, auch durch den Harn und die Milch ausgeschieden werden.

Zu diesem Zweck habe ich in erster Linie versucht, die milchgebenden Ziegen auf intravenösem Wege mit Typhusbacillen zu infizieren, um das pathogene Vermögen dieser letzteren auf die Ziegen festzustellen und alle Erscheinungen der Infektion zu untersuchen. Dann habe ich die Infektion auf dem Wege durch den Mund versucht, welcher der natürliche Infektionsweg bei der spontanen Infektion der Ziege sein würde.

Bevor ich aber die Resultate meiner Untersuchungen mitteile, will ich die Untersuchungen, welche auf diesem Gebiete von anderer Seite ausgeführt wurden und die Schlußfolgerungen, welche aus denselben gezogen wurden, kurz zusammenfassen.

Eigentlich sind diese letzteren wenig übereinstimmend, ja sogar voneinander ganz abweichend. Die verschiedenen Autoren sind in bezug auf die experimentelle Hervorrufung des Typhus bei Tieren nur über wenige Punkte einig. Wenn wir einen Blick auf die Literatur über diesen Gegenstand werfen, so sehen wir, daß, während einige Autoren durchaus negative Resultate erhalten haben, andere bei Tieren ein pathologisch-anatomisches Krankheitsbild haben hervorrufen können, welches sehr nahe an dasjenige erinnert, welches man bei dem menschlichen Typhus beobachtet. So hat Gaffky, welcher zuerst versucht hat, gewöhnliche Versuchstiere, und selbst Affen zu infizieren, negative Resultate erhalten, während E. Fränkel und Simmonds behaupten, bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen durch intraperitoneale und intravenöse Einspritzungen von Infektionsmaterial eine dem menschlichen Typhus ähnliche Krankheit hervorgerufen zu haben, welche akut verlief und die Tiere in kurzer Zeit, höchstens einigen Tagen, zum Tode führte. Die genannten Autoren beobachteten stets Diarrhoe und fanden bei der Nekroskopie, besonders der mit intravenösen Einspritzungen behandelten Kaninchen, Läsionen, welche denjenigen sehr ähnlich waren, die man beim menschlichen Typhus beobachtet, d. h. Vergrößerung der Milz, der Mesenterialdrüsen, der Lymphfollikel und der Peyerschen Plaques, welche letzteren zuweilen von einem Schorf bedeckt waren. Aus der Milz und den angeschwollenen Lymphdrüsen konnten die Autoren den eingeimpften Keim isolieren.

Die Resultate der Versuche von A. Fränkel stimmen im allgemeinen mit denjenigen der genannten Autoren überein. Es ist Fränkel ferner gelungen, Typhusbacillenkulturen in den Zwölffingerdarm von Meerschweinchen einzuführen und auf diesem Wege die Krankheit hervorzurufen; die Tiere starben an derselben nach 3—7 Tagen. Auch in diesem Fall treten ähnliche Darmveränderungen auf, wie die oben erwähnten. Fränkel konnte auch aus der Milz Reinkulturen züchten.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Seitz hat umfassende und interessante Tierversuche ausgeführt; er infizierte per os 16 Meerschweinchen, von denen 8 starben, und zwar eins bereits nach 4 Tagen. Nur bei letzterem fand man bei der Nekroskopie einen Milztumor; bei den übrigen fand man nur die Zeichen einer akuten Enteritis. Im Darminhalt fand man stets Typhusbacillen; dieselben fand man ebenfalls, obwohl weniger konstant, in den Organen. Bei den auf intravenösem Wege infizierten Kaninchen erzielte Seitz dieselben Resultate wie Simmonds und Fränkel.

In Anbetracht der Autorität der bisher genannten Autoren sind wir nicht berechtigt, die von denselben veröffentlichten Resultate anzuzweifeln, und müssen die Verschiedenheit dieser Resultate auf besondere Faktoren zurückführen. Höchstwahrscheinlich ist der erste und hauptsächliche dieser Faktoren in einer verschiedenen Virulenz des Krankheitserregers zu suchen. Nicht alle bisher genannten und im folgenden zu nennenden Autoren haben bei ihren Versuchen Kulturen von Eberth-Gaffkyschen Bacillen mit bestimmter Virulenz angewendet; es ist nun allgemein bekannt, wie verschiedene Resultate man erhält, je nachdem man Keime anwendet, die wiederholte Passagen in Nährböden durchgemacht haben oder solche, die aus einem vor kurzem verendeten Tier isoliert wurden, oder endlich solche, deren Virulenz durch Passagen durch Tiere gesteigert wurde, die für die pathogene Wirkung derselben empfänglich sind. Diesbezüglich haben Pfeiffer und Kolle hervorgehoben, daß die Infektion je nach den angewendeten Dosen und der Virulenz der Kulturen einen sehr verschiedenen Verlauf zeigt. So genügte, beispielsweise, $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ Oese einer aus einer Typhusleiche gezüchteten Agarkultur, um ein Meerschweinchen zu töten, während, um denselben Effekt mit anderen Kulturen zu erzielen, viel stärkere Dosen, von $^1/_5$—$^1/_{10}$ Oese, notwendig waren, und die alten Laboratoriumkulturen in noch höherer Dosis, von $^1/_2$—$^1/_5$ Oese, angewendet werden mußten. Die angewendeten Oesen faßten 2 mg der Kultur; die Kulturen waren 20 Stunden alt; die Meerschweinchen hatten ein Gewicht von etwa 300 g.

Eine weitere Ursache von nicht geringer Wichtigkeit für die große Verschiedenheit der Resultate ist in der verschiedenen Menge des angewendeten infizierenden Materials zu suchen; während nämlich einige Autoren ganz minimale Dosen angewendet haben, haben andere ihre Versuche mit hohen, zuweilen enormen Dosen ausgeführt. Seitz hat z. B., um die Meerschweinchen zu töten, 5—10 cm^3 Bouillonkultur angewendet.

Ein dritter, sehr zu beachtender Faktor ist der Weg, auf welchem man versucht, die Infektion hervorzurufen. So haben E. Fränkel und Simmonds bei ihren Versuchen mit den intraperitonealen und intravenösen Inokulationen auffallend deutliche Resultate erzielt, während die von ihnen gemachten Einimpfungen unter die Haut und in den Darm negativ ausfielen.

Dies sind, nach meiner Ansicht, die Hauptfaktoren, auf welche die Verschiedenheit der Resultate zurückzuführen ist. Um dieselbe richtig zu bewerten, muß man ferner die Dauer der Krankheit, d. h. den Zeitabstand von dem Augenblick, in welchem das Tier infiziert wurde, bis zum Tode desselben, die zum Versuch benutzte Tierart und, wenn es sich um eine und dieselbe Art handelt, das Alter und das Körpergewicht des Tieres berücksichtigen. Pfeiffer und Kolle haben in einer Arbeit, welche wir weiter unten anführen werden, hervorgehoben, daß die jüngeren Tiere für die Toxine empfindlicher sind. Ich will nicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

auf die weniger wichtigen Faktoren, wie das Milieu, die Temperatur, die Nahrung usw. näher eingehen, obwohl auch diese nicht außer acht gelassen werden dürfen, wenn man sich die große Verschiedenheit der Resultate und der Schlußfolgerungen erklären will. Letztere sind ferner zuweilen selbst bei gleichen Resultaten je nach der Art und Weise verschieden gewesen, in welcher die verschiedenen Autoren diese Resultate gedeutet haben. So haben einige Autoren die Möglichkoit, bei Tieren eine Typhusinfektion zu erzeugen, in Abrede gestellt. Beumer und Peiper sind, obwohl sie im allgemeinen die Beobachtungen von E. Fränkel und Simmonds, von A. Fränkel und Seitz bestätigten, zu ganz verschiedenen Schlußfolgerungen gekommen, indem sie die Effekte, welche erzielt wurden, als die Wirkung einer reinen Vergiftung deuteten und behaupteten, der Typhusbacillus sei für die Versuchstiere nicht pathogen. Zur Stütze ihrer Behauptung führen sie folgende Argumente an: 1) Daß kleine Mengen der Kulturen keine Erkrankung der Tiere herbeiführen, und daß die Schwere der Krankheit meistens in direktem Verhältnis zur Menge der eingeführten Keime ist. 2) Daß die eingeführten Bacillen sich im Tierkörper nicht vermehren, sondern rasch sterben. 3) Daß die Läsionen, welche der Typhusbacillus im Tierkörper hervorruft, und welche wesentlich von denjenigen verschieden sind, welche der Typhus beim Menschen erzeugt, in derselben Weise durch verschiedene aus dem Wasser und dem Erdboden stammende Saprophyten herbeigeführt werden.

Auch diese Autoren haben, ebenso wie Seitz, beobachtet, daß auch sterile Kulturen, wenn sie in großen Mengen eingeführt werden, eine entsprechende Wirkung haben.

Zu denselben Schlußfolgerungen ist auch Sirotinin gelangt, welcher die positiven Resultate auf die enormen Dosen zurückführt, welche angewendet wurden. Wir haben bereits erwähnt, daß Seitz bis 10 cm^3 der Bouillonkultur einimpfte, um die Meerschweinchen zu töten. Der Exitus letalis ist in diesen Fällen, nach dem genannten Autor, als eine reine Intoxikation zu deuten, da bei 100° C sterilisierte Kulturen, in derselben Weise eingeführt, dieselbe Wirkung wie die lebenden entfalten. Er beobachtete, daß die intravenös eingespritzten Bacillen rasch aus dem Blute verschwanden und in demselben nicht wieder auftraten; in den Organen waren sie desto seltener zu finden, je längere Zeit das Tier die Injektion überlebt hatte. Die Anschwellung und Ulzeration der follikulären Elemente des Darmes, und die Blutungen aus der Nase sind nach Sirotinin ebenso wie der Milztumor und die Vergrößerung der Mesenterialdrüsen so wenig spezifischer Natur, daß sie auch durch andere Bacillen (Bacterium coli, Bacillus indicus usw.) hervorgerufen werden können. Diese Alterationen sollen der Ausdruck der durch die Verbreitung der Giftstoffe im Körper bedingten Vergiftung sein.

Zu denselben Resultaten sind bei ihren Untersuchungen Ali Cohen, Baumgarten, Wolfowicz, A. Rodet und Delanoë gelangt, welche ebenfalls eine Vermehrung der Bacillen im Tierkörper in Abrede stellen und die Erscheinungen der Krankheit als toxische Phänomene ansprechen.

Den Schlußfolgerungen aller dieser Autoren können wir diejenigen der folgenden gegenüberstellen.

Chantemesse und Widal behaupten, durch subkutane Einspritzung kleiner Mengen von Gelatinekulturen sowohl bei Mäusen wie bei Kaninchen den Tod herbeigeführt und die Bacillen in der Milz und der Leber gefunden zu haben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ebenso haben Gilbert und Girode Meerschweinchen einige Wochen nach der subkutanen Einimpfung von 1 cm^3 einer Bouillonkultur sterben sehen. Bei der Autopsie fanden sie die Peyerschen Plaques angeschwollen und ulzeriert; aus der Milz konnten Typhusbacillen isoliert werden. Diesen Autoren ist somit die Infektion auf subkutanem Wege gelungen, während das bei den anderen Autoren nicht der Fall ist.

Wir haben gesagt, daß einer der Faktoren, auf welche die Verschiedenheit der Resultate zurückzuführen ist, in der verschiedenen Menge des angewendeten Materials und ein anderer in dem Wege, auf welchem die Infektion geschieht, zu suchen ist. Diese Behauptung wird durch die sorgfältigen und exakten Untersuchungen von Petruschky an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten bestätigt. Dieser Autor hat mit aus Agarkulturen entnommenen und genau abgewogenen Bakterienmengen gearbeitet und gefunden, daß die tödliche Dosis für Mäuse 0,15—0,30 mg intraperitoneal, d. h. 10—15 mg pro Kilo Tier beträgt, während bei subkutaner Einimpfung die letale Dosis eine viel höhere war. Bei den Ratten fand man mehr oder minder dieselben Zahlen; bei Meerschweinchen 5—10 mg pro Kilo; bei den Kaninchen verhielten sich die Zahlen nicht regelmäßig.

Diese Proportionalität zwischen der Bakterienmenge und dem Gewicht des Tieres würde mehr für toxische als für infektiöse Erscheinungen sprechen. Petruschky konnte aber in unzweifelhafter Weise nachweisen, daß eine nicht geringe Vermehrung der Bacillen stattfindet: er injizierte einer Maus eine minimale tödliche Dosis und konnte mit einer kurz nach dem Tode entnommenen kleinen Menge des peritonealen Exsudates dieser Maus eine andere töten, durch Ueberimpfung aus dieser auf eine dritte auch diese töten, usw. Diese Entwicklung der Typhusbacillen soll nach Petruschky hauptsächlich in den serösen Höhlen stattfinden, da im Blute und in den Organen die Keime sehr spärlich waren.

Dieselben Resultate haben Germano und Maura erhalten, welche, obwohl sie den Tod der intraperitoneal eingeimpften Mäuse auf eine Intoxikation zurückführen, eine unzweifelhafte Vermehrung der eingeimpften Keime beobachteten.

Die späteren Untersuchungen von Chantemesse und von Widal und diejenigen von Sanarelli haben zu demselben Resultat geführt, daß die Bacillen auf toxischem Wege wirken, sich aber im Tierkörper vermehren. Es ist diesen Autoren gelungen, die Virulenz des Typhusbacillus durch wiederholte Passagen durch den Tierkörper zu steigern. Sanarelli behauptet ferner, Typhusbacillen in den Lymphgefäßen und in den Darmfollikeln gefunden zu haben.

Die wichtigsten Schlußfolgerungen bezüglich des pathogenen Vermögens der Typhusbacillen verdanken wir aber Pfeiffer und Kolle, welche besonders mit der intraperitonealen Infektion bei Meerschweinchen gearbeitet haben. Diese Infektion zeigte, wie wir oben erwähnt haben, je nach der angewendeten Dosis und der Virulenz der Kultur einen sehr verschiedenen Verlauf. Die genannten Verff. konnten unter Verwendung von etwa 300 g schweren Meerschweinchen und von 20 Stunden alten Kulturen nachweisen, daß die zur Tötung des Tieres notwendige Kulturmenge desto geringer war, je virulenter die Kulturen selbst waren.

Der Verlauf der Infektion wurde durch sukzessive Entnahme von Peritonealexsudat vermittels einer dünnen Glaskapillare und Unter-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

suchung des Materials im hängenden Tropfen kontrolliert. Diese Beobachtungen stimmen mit denjenigen genau überein, welche bereits Pfeiffer und seine Mitarbeiter gemacht hatten, und ebenso mit denjenigen, welche Wassermann über die Wirkung der Choleravibrionen bei den Meerschweinchen gemacht hat, und führen zu der Schlußfolgerung, daß diese beiden Bakterienarten in dieser Beziehung große Aehnlichkeiten aufweisen. Nach einer intraperitonealen Einspritzung verhältnismäßig großer Dosen einer virulenten Kultur entsteht sofort ein ziemlich reichliches seröses, zuweilen blutiges Exsudat; in demselben beobachtet man zahlreiche lebhaft bewegliche Bacillen, welche sich vermehren und bis zum Tode des Tieres weiter bestehen. Der Tod tritt in solchen Fällen nach 6—8 Stunden unter allgemeinen wenig charakteristischen Erscheinungen und raschem Sinken der Temperatur (bis auf 30° C und sogar weniger) ein, welchem eine Steigerung der Temperatur vorausgeht. Bei der Nekroskopie fand man die Milz klein, den Dünndarm blaß, zuweilen gerötet; das Peritonealexsudat enthielt eine enorme Menge von Bacillen, welche, wenn auch in geringer Menge, auch im Blute und in den Organen nachweisbar waren; es wurde also eine wahre und echte allgemeine Infektion erzeugt.

Ganz anders verläuft die Infektion, wenn man kleinere Dosen anwendet, welche sich der minimalen letalen Dosis nähern. In diesem Fall bildet sich an Stelle des serösen ein eitriges Exsudat; in demselben findet man gut erhaltene, schwach bewegliche Bacillen, neben anderen in dem flüssigen Teil des Exsudates schwimmenden toten und noch anderen, welche innerhalb der Leukocyten sich langsam auflösen. Die Tiere sterben nach einem oder mehreren Tagen, und bei der Autopsie findet man die Darmschlingen und die Leberoberfläche mit anhaftenden Eitermassen belegt, welche wenige freie Bacillen enthalten, während diese in den Eiterzellen in größerer Anzahl vorhanden sind; ein Teil dieser zeigt unzweifelhafte Zerstörungserscheinungen.

Im Blute und in den Organen findet man in solchen Fällen keine Bacillen; auch in der Bauchhöhle kann die Zerstörung bis zum gänzlichen Verschwinden der Keime führen; dabei erliegt aber das Tier doch der Giftwirkung. Aus dieser bakteriziden Tätigkeit des Körpers erkennt man am deutlichsten, welches Schutzvermögen derselbe besitzt. Wenn noch geringere Dosen angewendet werden, so macht das Tier nur eine kurze Krankheit durch und heilt. Man kommt somit zu der Schlußfolgerung, daß die normalen Flüssigkeiten des Körpers imstande sind, eine gewisse Menge der eingespritzten lebenden Keime zu töten und aufzulösen, und daß die durch die Auflösung derselben entstandenen Giftstoffe, indem sie resorbiert werden, die Krankheitserscheinungen hervorrufen. So lieferten uns diese Untersuchungen von Pfeiffer und Kolle eine genaue Aufklärung des pathogenen Vermögens der Eberth-Gaffkyschen Bacillen.

Es sind ferner noch weitere, später ausgeführte Untersuchungen zu erwähnen, welche zeigen, daß bei diesen unter gewissen Bedingungen eine typhusähnliche Krankheit erzeugt werden kann. So gibt Remlinger an, daß er Kaninchen und Ratten mehrere Tage hungern gelassen und dann mit Kohl- und Salatblättern gefüttert habe, welche vorher mit Typhuskulturen infiziert waren. Es wurden Typhusbacillen in den Faeces gefunden, und einige der Tiere, welche gestorben oder nach einigen Wochen getötet waren, zeigten ulzeröse Prozesse der Darm-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

follikel; aus der Milz und den Mesenterialdrüsen konnten Typhusbacillen isoliert werden.

Chantemesse und Ramond haben Affen ebenfalls per os infiziert. Diese Autoren haben ferner Kaninchen dadurch, daß sie denselben während einiger Wochen jeden 4.—5. Tag einige Kubikzentimeter menschlichen Serums einspritzten, vorbereitet, dann denselben eine intraperitoneale Einspritzung von Opiumtinktur gemacht und zu gleicher Zeit eine gewisse Menge einer Typhuskultur auf dem Darmwege eingeführt. Die Tiere starben nicht; man fand aber, nachdem man sie getötet hatte, bei der Autopsie ähnliche Veränderungen wie die von Remlinger bei seinen Versuchen beobachteten.

Auf Grund des bisher Gesagten kann man nicht in Abrede stellen, daß der Typhusbacillus für die Versuchstiere pathogen ist; ja wir müssen sogar zugeben, daß das pathologisch-anatomische Bild, welches einige Autoren beschrieben haben, sehr nahe an dasjenige des menschlichen Typhus herankommt. Anderseits genügen, um das pathogene Vermögen des Eberthschen Bacillus für die Tiere zu beweisen, auch nur Teilerscheinungen des pathologisch-anatomischen Bildes, welches wir beim Menschen zu beobachten pflegen, vorausgesetzt, daß dieselben in unzweifelhafter Weise auf den eingeimpften oder per os eingeführten spezifischen Krankheitserreger zurückgeführt werden können.

Einige Autoren behaupten, wie wir gesehen haben, daß die Vergrößerung der Milz, der Bauchfelldrüsen und der Darmfollikel nicht nur durch den Typhusbacillus, sondern auch durch andere Bakterien (B. coli, Bacillus indicus usw.) und, wenn große Mengen eingeführt werden, auch durch abgetötete und filtrierte Typhuskulturen hervorgerufen werden kann. Diesbezüglich ist in erster Linie zu bemerken, daß, während in diesem Fall große Mengen der Kulturen eingeführt werden müssen, dies, wie Pfeiffer und Kolle nachgewiesen haben, bei den lebenden Typhusbacille nnicht der Fall ist. Zweitens beweist die Tatsache, daß andere Keime imstande sind, eine Vergrößerung der Milz, der Mesenterialdrüsen und der Lymphfollikel hervorzurufen, nicht, daß der Typhusbacillus nicht tierpathogen ist. Schließlich stellt die Tatsache, daß die genannten Erscheinungen auch durch filtrierte Kulturen hervorgerufen werden, nichts Ueberraschendes dar, da der Typhusbacillus bekanntlich durch seine Toxine wirkt. Wir müssen allerdings zugeben, daß der Typhusbacillus sowohl für die kleineren wie für die größeren Versuchstiere nicht in demselben Grade pathogen ist wie für den Menschen, bei welchem kleinste Mengen genügen, um eine tödliche Krankheit hervorzurufen; damit ist aber keineswegs gesagt, daß der Typhusbacillus nicht tierpathogen ist.

Die Vermehrung der eingespritzten Bakterien, welche je nach der Art des Versuchstieres, des Weges, auf welchem dieses infiziert wurde und der Virulenz der Kultur in verschiedenem Maße erfolgt, die auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen und die positive Seroreaktion sind alles Erscheinungen, welche uns nicht erlauben, dem Typhusbacillus jegliche Pathogenität für Versuchstiere abzusprechen. Bezüglich der Vermehrung sei bemerkt, daß dieselbe auch bei den Tieren unbegrenzt ist, und daß bei denselben die Septikämien nicht selten sind.

* * *

Nach diesen Erörterungen will ich über die von mir angewandten Methoden kurz berichten.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Um den Typhuskeim zu isolieren, habe ich mich der neueren Mittel bedient, welche für den Nachweis und die bakteriologische Diagnose des Eberthschen Bacillus sehr geeignet sind. Von denselben ist in erster Linie der Kulturboden von v. Drigalski und Conradi zu nennen. Gute Dienste leistet auch der Nährboden Endos; derselbe liefert jedoch zuweilen etwas zweifelhafte Resultate und ist weder dem vorher genannten noch demjenigen von Tietz und Lentz vorzuziehen. Letzterer, den ich viel angewendet habe, ist leicht herzustellen und liefert ausgezeichnete Resultate. Die Besäung der genannten Nährböden geschah vermittels eines Drigalskischen Stäbchens.

Zum Nachweis des Typhusbacillus im Blute habe ich in Reagenzröhren sterilisierte Ochsengalle angewendet. Ich ließ in diese Röhren etwa 30 Tropfen des Blutes fallen, stellte sie in einen Brutofen bei 37° C, ließ sie dort 12—24 Stunden stehen und besäte dann mit dem Material gewöhnliche feste Nährböden oder besondere Typhusnährsubstrate.

Zur Erkennung des aus dem Blute, der Milch, dem Harne und den Faeces isolierten Keimes habe ich das spezifische agglutinierende Serum angewendet, welches mir vom Berner serologischen Institut geliefert wurde. Ich habe ferner, der größeren Vollständigkeit meiner bakteriologisch-diagnostischen Untersuchungen halber, einige besonders zur diagnostischen Kontrolle geeignete Kulturböden angewendet und zwar: Glykoseagar, Rothbergers Neutralrotagar und die Barsikowschen Kulturböden (Nutrose + Glykose, Nutrose + Laktose, Nutrose + Mannit usw.)

Eine weitere Kontrollprobe führte ich durch Verimpfung auf Tiere, besonders Meerschweinchen, aus.

* * *

Als ich alle genannten Mittel vorbereitet hatte, verschaffte ich mir eine junge, gesunde und reichlich Milch gebende Ziege, und untersuchte dieselbe bakteriologisch, um festzustellen, ob sie nicht spontan mit Typhus infiziert war. Zu diesem Zweck besäte ich mit Milch, Harn und Faeces die oben genannten speziellen Nährböden. Das Resultat war durchaus negativ. Ebenso fiel die Widalsche Seroreaktion negativ aus. Nachdem ich somit festgestellt hatte, daß die Ziege nicht typhusinfiziert war, habe ich derselben, nach vorheriger sorgfältiger lokaler Desinfektion, ungefähr 2 ccm einer 24 Stunden alten Typhusbacillen-Bouillonkultur in eine Ohrvene eingespritzt. Der Typhusbacillus wurde mir vom Králschen Laboratorium geliefert und zeigte eine ziemliche Virulenz, indem er, in der Menge von $^1/_4$ ccm der Bouillonkultur in das Peritoneum von Meerschweinchen eingespritzt, diese Tiere innerhalb 2—3 Tagen tötete.

Während der ersten Tage nach der Einspritzung wurde folgendes beobachtet. Lokal war eine geringe Reaktion zu bemerken, welche nach 48 Stunden gänzlich verschwunden war. Das Tier zeigte ferner Störungen des Allgemeinbefindens; es nahm während 24 Stunden keine Nahrung zu sich; die Temperatur stieg rasch von einer Durchschnittszahl von 38,4—38,8° auf 41,0—41,8°, sank aber dann wieder ziemlich rasch, so daß sie nach 3—4 Tage um 39,0° herum schwankte, also etwas höher als in den Tagen vor der Einspritzung blieb. Die Zeichen des Uebelbefindens verschwanden nach 24 Stunden und die Ziege begann wieder zu fressen.

Im Harn waren vor der Einspritzung keine pathologischen Bestandteile nachweisbar; 6—7 Tage nach der Injektion wurde ein leichter Grad

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von Albuminurie beobachtet. Wenige Stunden nach der Einimpfung wurde mit den bakteriologischen Untersuchungen begonnen, d. h. mit der Milch, dem Urin und den Faeces die oben erwähnten Nährböden besät. Die zu untersuchende Milch wurde nach gründlicher Abwaschung der Euter mit Wasser und Seife und nachdem, aus leicht begreiflichen Gründen, die erste Portion Milch herausgedrückt worden war, in einem kleinen sterilisierten Erlenmeyerschen Kolben, oder einfach in einem sterilen Reagenzrohr aufgesammelt. Obwohl ich die besonderen Nährsubstrate anwendete, habe ich dafür Sorge getragen, die Milch unter Befolgung aller Vorsichtsmaßregeln der Asepsis aufzusammeln. Die Milch wurde dann mit einem Drigalskischen Stäbchen auf die Kulturplatten geimpft. Die von mir angewendeten Kapseln hatten einen Durchmesser von 20 cm. Es wurden immer zahlreiche Platten besät. Die besäten Platten wurden in einen Brutofen bei 37° C gelegt und nach 24—48 Stunden untersucht. Nach dieser Zeitfrist wurde gewöhnlich die Beobachtung nicht oder höchstens noch am 3. Tage fortgesetzt. In den positiven Fällen beobachtete man meistens bereits nach 24 Stunden in zahlreichen Platten eine Entwicklung zahlreicher Kolonien, von denen ein großer Teil durch eine erste Agglutinationsprobe untersucht wurde, darin bestehend, daß eine sehr geringe Menge aus einer verdächtigen Kolonie entnommener Bakterien in einen Tropfen des agglutinierenden Serums (1 : 6000, 1 : 8000) so fein und homogen wie möglich emulgiert und diese Emulsion im hängenden Tropfen mikroskopisch untersucht wurde. Waren die Keime innerhalb $^1/_4$ Stunde agglutiniert, so wurde eine Kultur in Bouillon und eine auf einfachem Agar angelegt, und nach 18—24 Stunden die Agglutinationsprobe nach der klassischen Methode ausgeführt, d. h. eine 18—24 Stunden alte Bouillonkultur oder eine Aufschwemmung von Bakterien in physiologischer Kochsalzlösung mit dem agglutinierenden Serum zusammengebracht.

Es sei bemerkt, daß die Agglutination im hängenden Tropfen, welcher ich den Wert einer Probeagglutination beilegte, in den positiven Fällen meistens wenige Augenblicke, nachdem ich die Bakterien in dem Tropfen Serum emulgiert hatte, eintrat. Eine weitere Probeagglutination konnte man ohne Hilfe des Mikroskops beobachten, wenn man eine gewisse Menge der zu untersuchenden Bacillen mit einer auf einem Glasplättchen ausgebreiteten kleinen Menge (1—2 Tropfen) des Serums zu einer feinen Emulsion verrührte: waren die Bakterien gegen das agglutinierende Serum empfindlich, so sah man nach wenigen Minuten zuerst feinste Körnchen und dann kleine, mit bloßem Auge sichtbare Flocken entstehen. Auch diese Probe betrachteten wir nicht als entscheidend, sondern wir kultivierten, wenn dieselbe positiv ausfiel, die betreffenden Bacillen in Bouillon und führten dann die klassische Probe aus. Diese zweite Methode der Probeagglutination haben wir sehr wenig angewendet, weil einerseits die Flockenbildung nicht immer deutlich war und anderseits das Resultat dieser Probe nicht immer mit demjenigen der klassischen Probe übereinstimmte. Dagegen wurden die Resultate der Proben nach der ersten Methode stets durch die Kontrollprobe bestätigt.

Mit Hilfe dieser Mittel konnten wir zahlreiche Untersuchungen ausführen, wie es in unserem Fall erforderlich war, denn man muß berücksichtigen, daß in den Nährsubstraten von Drigalski und Conradi, von Endo und von Tietz und Lentz außer den Typhusbacillen sich oft auch andere Keimarten (B. alcaligenes, B. coli, B. coli similis,

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Proteus usw.) entwickeln, so daß man ein sehr geübtes Auge haben muß um irrtümliche Schlußfolgerungen zu vermeiden.

Bei der Anlegung von Kulturen aus dem Harn sind wir in der bereits bei der Milch angegebenen Weise vorgegangen. Es wurde die größte Sorgfalt darauf verwendet, den Urin möglichst rein aufzusammeln, und zwar in sterilen Petrischalen. Wir haben den Harn nicht vermittels eines Katheters entnommen, um zu vermeiden, daß die in der Nähe der Harnröhrenmündung befindlichen Keime durch den Katheter in die Blase eingeführt wurden.

Von den Faeces nahmen wir einen kleinen Teil und verrührten denselben mit physiologischer Kochsalzlösung; diese Aufschwemmung wurde noch mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit Bouillon weiter verdünnt, und mit diesen Verdünnungen wurden vermittels eines Drigalskischen Stäbchens die verschiedenen oben genannten Kulturböden besät.

Wie gesagt, wurden die Untersuchungen wenige Stunden nach der Infektion begonnen. Dieselben wurden während aller folgenden Tage fortgesetzt, und zwar in der Weise, daß morgens und abends das Material zur Aussaat aufgesammelt und sorgfältig untersucht wurde.

Außer der positiven Agglutinationsprobe mußten die isolierten Bakterien noch folgende kulturelle Charaktere aufweisen: sie mußten

1) sich in Gelatine entwickeln, ohne dieselbe zu verflüssigen;
2) in glykosehaltigen Nährsubstraten kein Gas erzeugen;
3) bei ihrer Entwicklung im Rothbergerschen Neutralrot-Kulturboden keine Veränderungen desselben bewirken;
4) eine positive Probe in den Barsikowschen Nährböden ergeben, d. h. den Nutrose-Glykose-Nährböden sauer machen und koagulieren, und den Nutrose-Laktose- ebenso wie den Nutrose-Mannit-Nährboden unverändert lassen.

Viele der Mikroorganismen, bei welchen die Agglutinations- und die kulturellen Proben positiv ausgefallen waren, wurden Meerschweinchen in das Peritoneum eingeimpft; sie riefen hierbei stets innerhalb 2—3 Tagen den Tod durch Septikämie hervor. Aus dem Peritoneum und dem Blute der gestorbenen Meerschweinchen wurden immer Kulturen angelegt; dieselben zeigten alle spezifischen Charaktere der Typhusbacillenkulturen.

* * *

Nun schreite ich zur Darstellung der erhaltenen Resultate. Während der ersten Tage konnten wir, trotz wiederholter und sorgfältiger Versuche, keine Agglutinationserscheinungen nachweisen. Nach 9 Tagen traten in den mit den Faeces angelegten Plattenkulturen ziemlich zahlreiche verdächtige Kolonieen auf. Dieselben zeigten neben den spezifischen Charakteren in den besonderen Nährsubstraten auch mit dem Berner Serum bei einer Verdünnung von 1:7000 und sogar von 1:9000 eine deutliche Agglutination. Die Agglutinationsreaktion war bei den vorzeitig ausgeführten Proben eine prompte und deutliche.

Wir haben uns selbstverständlich nicht auf eine einzige Beobachtung beschränkt, sondern während mehrerer Tage dieselben Untersuchungen morgens und abends wiederholt: das Resultat war dabei stets positiv. Als wir uns von der fortwährenden Ausscheidung von Typhusbacillen durch die Faeces sicher überzeugt hatten, haben wir unsere Untersuchungen in dieser Richtung anfangs nur noch jeden 3. und später nur

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

noch jeden 6.—7. Tag ausgeführt. Es sei nebenbei erwähnt, daß die Faeces nicht diarrhöisch, sondern häufig breiartig waren.

Diese Ausscheidung von Typhusbacillen nahm mit der Zeit (nach $1^1/_2$ Monat) ab, wurde jedoch nie ganz spärlich, und dauerte bis zum Tode des Tieres fort, welches wir 3 Monate und 7 Tage nach der Einspritzung gelegentlich einer Temperaturerhöhung (39,8° C) töteten. Den nekroskopischen Befund werde ich später beschreiben.

Sobald die Eberthschen Bacillen in den Faeces auftraten, wurde die Gruber-Widalsche Probe ausgeführt: dieselbe war zuerst bei 1 : 50, später bei 1 : 100 positiv. Obwohl die Probe später oft wiederholt wurde, fiel sie nie bei einer größeren Verdünnung des Serums als der erwähnten positiv aus.

Nach 13 Tagen entwickelten sich in den mit der Milch besäten Platten, welche bis da steril geblieben waren, oder nur eine Entwicklung gewöhnlicher, nicht spezifischer Keime gezeigt hatten, zahlreiche Typhusbacillenkolonieen. Selbstverständlich haben wir auch hier genaue und häufige Untersuchungen ausgeführt und alle nötigen Mittel angewandt, um die isolierten Keime zu identifizieren.

Bei dem Harn ergab die Untersuchung etwas später als bei der Milch, nämlich nach 16 Tagen, ein positives Resultat. Wir beobachteten ferner, daß, während die Ausscheidung der Typhusbacillen durch die Faeces und durch die Milch nach ihrem Auftreten auf derselben Höhe blieb, beim Harn die Bacillenausscheidung zuweilen während einiger Tage fehlte und dann wieder eintrat. Der Harn zeigte nie eine beachtenswerte Trübung.

Auch diese Untersuchungen haben wir sorgfältig ausgeführt, weil sie, wie wohl leicht zu begreifen ist, in epidemiologischer Hinsicht von großer Bedeutung sind. Bekanntlich ist beim Menschen der Typhusbacillus außer im Darme, im Blute, in der Milz und im spezifischen Exanthem, an anderen Stellen in mehr oder minder großer Menge vorhanden; eine der häufigsten und jedenfalls der praktisch wichtigsten dieser Lokalisierungen stellen die Harnwege dar. Hueppe und Seitz haben bereits 1886, und Konjajeff und Neumann 1888 die Anwesenheit von Typhusbacillen im Harn nachgewiesen; Petruschky war es aber, der 1899 zuerst die große praktische Bedeutung der Infektion der Harnwege bewies, die enorme Quantität — sogar einige Hunderte von Millionen im Kubikzentimer — der durch den Harn ausgeschiedenen Bacillen und die lange Dauer dieser Ausscheidung nachwies, welche oft auch noch während der Rekonvaleszenz fortdauerte.

Andere Forscher haben die Beobachtungen Petruschkys, besonders die enorme Menge der Bacillen (Gwyn) und die lange Dauer der Ausscheidung derselben durch den Harn (Horton-Smith, Richardson, Neufeld) bestätigt. Diese Autoren beobachteten ebenfalls, daß die Bakteriurie, nachdem sie verschwunden ist, infolge der Entstehung neuer Infektionsherde in den Nieren wieder auftreten kann. Auf diese Untersuchungen sind diejenigen anderer Autoren gefolgt, und es würde mich zu weit führen, wenn ich sie alle anführen wollte; bei denselben war im Durchschnitt in $^1/_4$—$^1/_3$ der untersuchten Fälle der Befund positiv. Die Bakterien erscheinen am frühesten gegen das Ende der zweiten Woche im Harn, meistens später, und oft erst während der Rekonvaleszenz. In einem Teil der Fälle sind sie in spärlicher Menge vorhanden und erzeugen keine sichtbaren Veränderungen des Harnes; in anderen Fällen sind sie so zahlreich, daß sie eine starke Trübung des

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Urins herbeiführen. In solchen Fällen handelt es sich natürlich um eine Harnblasenentzündung, welche wochenlang und zuweilen sogar jahrelang dauert. Young hat einen Fall beschrieben, in welchem 5 Jahre nach der Infektion Typhusbacillen im Harn nachgewiesen wurden. Houston hat über einen Fall berichtet, in welchem die Cystitis 3 Jahre dauerte. In diesem Fall konnte anatomisch keine vorausgegangene Typhusinfektion nachgewiesen werden. Vincent bestätigt diese Resultate und bemerkt, daß die Anwesenheit der Typhusbacillen im Harn keine Beziehung zu der Schwere des Typhus bezw. zur Intensität der Albuminurie zu haben scheint.

Flamini fand die Typhusbakteriurie sehr häufig (7 Fälle unter 8), und beobachtete, wie bereits Vincent, daß sie auch ohne Albuminurie bestehen kann, machte aber die Beobachtung, daß die Bacillen in den Fällen zahlreicher vorhanden waren, in welchen Albuminurie vorhanden war.

Diesbezüglich ist die Arbeit von Vas erwähnenswert, welcher in 26 Fällen 6mal eine ausgesprochene Typhusbakteriurie beobachtete. Dieselbe trat meistens in der 3. Krankheitswoche auf und dauerte 3—5 Wochen. Der Harn war meistens trübe; nur in einem Fall war er klar. Sorgfältige chemische und mikroskopische Harnuntersuchungen ergaben einen Befund, aus welchem man auf eine Erkrankung des Nierengewebes schließen konnte. Vas stimmt der Behauptung Konjajeffs bei, daß die Typhusbacillen im Höhepunkt des Fiebers sich in der Nierensubstanz niederlassen und kleine metastatische Herde bilden, und aus denselben in den Harn übergehen. Man muß jedoch bedenken, daß beim Typhus eine krankhafte Veränderung der Nieren außer durch die metastatischen Typhusbacillenherde und durch die kleinen Abszesse, welche in der Umgebung dieser Herde entstehen können, auch ohne eine direkte Einwirkung der Bacillen auf die Nieren, durch die Wirkung der Toxine, herbeigeführt werden kann, welche bei hohem Fieber eine Nierenentzündung erzeugen. Auch dieser Autor hebt hervor, daß keine enge Beziehung zwischen der Bakteriurie und der Nierenveränderung besteht.

Die Albuminurie, welche wir bei unseren Tieren fast immer beobachtet haben, trat sehr früh auf und wir sind der Ansicht, daß sie toxischen Ursprungs war, um so mehr, als bei der intravenös inokulierten Ziege die Albuminurie viel früher als bei den übrigen eintrat. Auf Grund des Resultats sorgfältiger und wiederholter Untersuchungen des Harnsediments konnte stets eine Cystitis ausgeschlossen werden.

Die Autopsie dieser Ziege hat folgendes ergeben: Nichts Anormales an den Lungen und dem Herzen; Milz etwas angeschwollen und cyanotisch; Leber sozusagen normal; Gallenblase normal; Nieren etwas hyperämisch. Darm auf lange Strecken gerötet und ödematös; in demselben sind an einzelnen Stellen nicht sehr breite Ekchymosen zu beobachten; Lymphfollikel und Peyersche Plaques deutlich angeschwollen; keine Schorfe und keine Geschwüre. Die Mesenterialdrüsen erschienen vergrößert.

Da nun dieser Versuch gezeigt hatte, daß Ziegen für die Typhusinfektion auf intravenösem Wege empfänglich sind, habe ich untersucht, ob sie auch per os infiziert werden können. Diese Frage war in epidemiologischer Beziehung viel wichtiger als die erstere, weshalb ich auch diesem zweiten Teil meiner Untersuchungen eine größere Aufmerksamkeit widmete, und hier eine größere Anzahl von Versuchen ausführte. Es ist leicht einzusehen, daß, wenn überhaupt die Ziegen spontan mit Typhus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

infiziert werden, diese Infektion per os geschehen muß. Ich schaffte mir also zwei weitere, ebenfalls junge, gesunde und reichlich milchgebende Ziegen an. Um mir das Fortdauern der Milchabsonderung zu sichern, schaffte ich mir auch die entsprechenden saugenden Zicklein an, welche mir übrigens, wie wir sehen werden, auch zu anderen Zwecken dienten. Selbstverständlich wurden auch diese Tiere vor dem Beginn der Experimente gründlichen Untersuchungen unterzogen, um festzustellen, daß sie nicht mit Typhus infiziert waren. Nachdem ich diese Untersuchungen ausgeführt und während mehrerer Tage morgens und abends die Temperatur der Tiere gemessen hatte, um die normale Temperatur derselben festzustellen, stellte ich meine Versuche an, und zwar in der Weise, daß ich die Tiere mit Gemüse, Kleie und Saubohnen, fütterte, welche ich mit frischer Typhuskultur infiziert hatte. Während der ersten auf die Fütterung folgenden Tagen beobachtete ich keine Temperaturerhöhung; erst nach etwa 10 Tagen beobachtete ich geringe Steigerungen der Körpertemperatur um einige Zehntelgrade und zuweilen um etwas mehr als 1° C. Diese leichte Temperaturerhöhung dauerte, mit kurzen Remissionen, bei einer Ziege ungefähr 1 Monat und bei der anderen bis zum Tode fort, welcher 26 Tage nach der Verfütterung des infizierten Materials eintrat. Es traten keine Erscheinungen des Unwohlseins auf, oder dieselben waren so gering, daß sie unbemerkt blieben. Auch bei diesen Ziegen haben wir die Untersuchung der Milch, des Harnes und der Faeces bereits am Tage der experimentellen Verfütterung selbst begonnen, und zwar mehr der größeren Exaktheit unserer Versuche halber, als weil wir, mit Ausnahme der Faeces, schon in den ersten Tagen positive Befunde erwartet hätten.

In den Faeces war der Befund sofort positiv, wurde aber nach 3—4 Tagen negativ. Am 3. Tage waren die Typhusbacillen in den Faeces sehr spärlich vorhanden und äußerst schwer nachzuweisen; danach hörte die Ausscheidung der Keime durch den Kot auf oder wurde wenigstens so spärlich, daß selbst die sorgfältigsten Untersuchungen und die Besäung zahlreicher Platten, besonders solcher mit Malachitgrün, ein negatives Resultat ergaben. Nach einiger Zeit (13 Tage nach der Infektion bei der einen und 10 Tage bei der anderen Ziege) traten aber die Bacillen wieder in den Faeces in ziemlicher Anzahl auf, und während der darauf folgenden Tage waren die Platten fast ausschließlich mit Typhusbacillenkolonieen durchsetzt. Auch hier wurden zahlreiche sorgfältige Untersuchungen und Kontrollproben ausgeführt, um sicherzustellen, daß der isolierte Keim mit dem verfütterten identisch war. Die isolierten Bacillen waren ebenso virulent wie diejenigen, welche bei der intravenösen Infizierung isoliert worden waren. Die Meerschweinchen, welchen $^1/_4$ ccm einer Bouillonkultur der aus den Faeces der Ziegen isolierten Bacillen intraperitoneal eingeimpft wurde, gingen nach 36—48 Stunden zugrunde, und zeigten bei der Autopsie meistens ein spärliches, oft leicht hämorrhagisches Bauchfellexsudat und fast stets eine Vergrößerung der Milz. Wir haben keine besonders eingehenden Untersuchungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Meerschweinchen ausgeführt, und uns darauf beschränkt, durch Isolierung von Typhusbacillen aus dem Blute des Herzens die Existenz einer Septikämie nachzuweisen. Einige Meerschweinchen starben etwas später, als wir oben angegeben haben; einzelne blieben am Leben. Um diese Tatsache zu erklären, kann man meiner Ansicht nach die geringere Virulenz der Keime einiger Kolonieen heranziehen, um so mehr, als wir oft die Keime derjenigen

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kolonieen der Kontrolle unterzogen, welche die stärkste Agglutination und somit eine geringere Widerstandsfähigkeit gezeigt hatten.

Auch in der Milch traten später die Typhusbacillen auf, und zwar bei der einen Ziege 17 und bei der anderen 15 Tage nach der Infektion; die Kolonieen, welche sich in den Plattenkulturen entwickelten, waren fast ausschließlich Typhuskolonieen.

Im Harn traten die Typhusbacillen bei beiden Ziegen nach 20 Tagen auf, und auch hier ging ihrem Auftreten eine leichte Albuminurie voraus.

Ich möchte noch betonen, daß wir unsere diesbezüglichen Untersuchungen mit der größten Sorgfalt ausführten, um den Zeitpunkt des Auftretens der Keime in der Milch und im Harn ganz genau festzustellen, da dieser einen der interessantesten Teile unserer Beobachtungen darstellte.

Bei diesen per os infizierten Ziegen wurde auf Agglutinine in der Milch gefahndet, und zwar folgendermaßen: wir haben ein Reagenzrohr an einem Ende über der Flamme fein ausgezogen, so daß das Röhrchen an der weiten Seite als Trichter fungierte und an der kapillarartig zugespitzten zugeschmolzen war. In dieses Röhrchen wurde ein folgendermaßen hergestelltes Gemisch eingeführt: auf ein Glasschälchen wurden 15—20 ccm der zu untersuchenden Milch, und dann ebensoviele Tropfen einer Bakterienemulsion gebracht, welche in der Weise hergestellt wurde, daß einer frischen schrägen Agarkultur eine gewisse Menge physiologischer Kochsalzlösung und ein Tropfen einer 1-proz. Formalinlösung beigemengt wurde. Die Milch und die Bakterienaufschwemmung wurden im Glasschälchen gründlich miteinander gemischt, so daß ein möglichst homogenes Gemisch entstand, welches dann in das oben beschriebene Halbkapillarröhrchen eingeführt wurde. Durch leichtes Anstoßen wurde aus dem Kapillarröhrchen die Luft entfernt; dann wurde das Röhrchen an einen dunklen Ort bei Zimmertemperatur gestellt und nach 12 Stunden untersucht. Bei positivem Resultat sah man hier und da dem kapillaren Abschnitt entlang und besonders auf dem Boden des Röhrchens grauliche Massen, welche aus Bakterien gebildet waren, wie durch mikroskopische Untersuchungen nachgewiesen wurde. Es handelte sich also mehr oder weniger um dasselbe Verfahren, welches Zammit zum Nachweis der Agglutinine bei mit Micrococcus melitensis infizierten Ziegen anwendet. Diese Methode ist leicht und bequem anzuwenden und bietet ferner den Vorteil, daß die Untersuchung rasch ausgeführt und somit in kurzer Zeit zahlreiche Milchproben untersucht werden können.

Welche Bedeutung diesem Vorteil zukommt, werde ich in einer späteren Arbeit erörtern, da ich nach dieser Methode zahlreiche Untersuchungen an zahlreichen milchgebenden Ziegen von Messina und dessen Umgebung ausgeführt habe.

Bei dieser Milchreaktion kann man an Stelle des Kapillarröhrchens andere Mittel anwenden; das Wichtige dabei ist, daß das angewendete Gemisch einen gewissen Grad von Durchsichtigkeit hat. Wir konnten bei unseren diesbezüglichen Untersuchungen konstatieren, daß bei beiden Ziegen am 10.—11. Tage Agglutinine in der Milch auftraten. Stäubli, der Untersuchungen über die Ausscheidung der Agglutinine durch die Se- und Exkrete des tierischen Organismus ausgeführt hat, hat beobachtet, daß, mit Ausnahme der Milch, bei allen übrigen Flüssigkeiten der Befund negativ oder ganz schwach positiv war, während das Blutserum der betreffenden Tiere ein starkes Agglutinationsvermögen zeigte. Dagegen waren bei der Milch die Resultate ganz anders, der Gehalt der Milch an Agglu-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tininen ist ein sehr hoher, und Stäubli fand sogar, daß er in gewissen Fällen höher als derjenige des Blutserums war; so beobachtete er, daß bei gewissen Meerschweinchen das Serum bei einer Verdünnung von 1 : 1000, die Milch hingegen noch bei einer solchen von 1 : 3200 und sogar von 1 : 10000 agglutinierte.

Schließlich haben wir noch eine weitere Untersuchung ausgeführt und öfters wiederholt, d. h. im zirkulierenden Blute in der oben angegebenen Weise auf Typhusbacillen gefahndet. Obwohl wir in dieser Richtung zahlreiche Untersuchungen ausführten, erhielten wir selten ein positives Resultat.

Auch hier trat bei beiden Ziegen die Seroreaktion sehr früh, d. h. gegen den 8.—9. Tag, ein, also bevor die Faeces positive Resultate ergaben.

Wir haben auch die Faeces, den Harn und das Blut der beiden Zicklein untersucht. Die Faecesuntersuchung ergab bei beiden ein positives Resultat, und zwar bei dem von der ersten Ziege gesäugten nach 26 und bei dem anderen nach 23 Tagen. Im Harn erhielten wir nie einen positiven Typhusbacillenbefund. Die Seroreaktion war stets bei beiden Zicklein bei 1 : 100 eine sehr deutliche, und trat sehr früh, d. h. am 13.—14. Tage auf.

Das von der zweiten Ziege gesäugte Zicklein starb 38 Tage, nachdem der Mutter das infizierte Material verfüttert worden war. Dem Tode ging ein hohes (40,5—41 ^{0} C) zweitägiges Fieber voraus. Der nekroskopische Befund war folgender: Nichts Bemerkenswertes an den Lungen und dem Herzen. In der Bauchhöhle sehr spärliche, leicht hämorrhagische Peritonealflüssigkeit. Der Darm zeigte streckenweise eine hyperämische und angeschwollene Schleimhaut und eine gewisse Anzahl kleiner rundlicher Geschwüre. Die Mesenterialdrüsen waren mächtig vergrößert. Die Milz war etwas angeschwollen und zeigte auf der Schnittfläche eine sehr dunkle Farbe. Nieren hyperämisch. Nichts Bemerkenswertes zeigte die Leber und die Gallenblase. Aus der Peritonealflüssigkeit und dem Blut des Herzens konnte der Typhusbacillus isoliert werden.

Nach weiteren 4 Tagen starb auch die Ziege, welche dieses Zicklein säugte. Während der letzten Tage vor dem Tode wurde, abgesehen von einer Erhöhung der Temperatur auf 39,8—40,2, nichts Besonderes beobachtet. Am Abend vor der Nacht, in welcher die Ziege starb, verweigerte dieselbe das Futter, wies aber keine Erscheinungen eines schweren Uebelseins auf. Nekroskopischer Befund: Lungen und Herz normal; Nieren makroskopisch normal; Milz nicht vergrößert. In der Bauchhöhle eine kleine Ansammlung von leicht hämorrhagischer Peritonealflüssigkeit. Im Darm beobachtete man mehrere Abschnitte der Schleimhaut angeschwollen und gerötet; die Lymphfollikel und die Peyerschen Plaques waren angeschwollen; es waren weder Schorfe noch Geschwüre nachweisbar. Leber normal. Aus dem Blut des Herzens konnten Typhusbacillen isoliert werden.

Das andere Zicklein, welches viel später, nämlich nach 2 Monaten, getötet wurde, zeigte, obwohl die Ausscheidung von Typhusbacillen (jedoch nicht in großer Menge) durch die Faeces fortdauerte und die Seroreaktion bei 1 : 100 noch deutlich positiv war, bei der Autopsie nichts Bemerkenswertes, wenn man von einer leichten Rötung einiger Dünndarmabschnitte absieht. Die Kulturen aus dem Blute und aus den Organen fielen negativ aus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei der zweiten Ziege, d. h. derjenigen, welche das eben erwähnte Zicklein säugte, dauerte die Ausscheidung von Typhusbacillen durch die Faeces in ziemlich großer Menge fort. Die Bakteriurie dauerte hingegen nur kurze Zeit, indem nach 20-tägigem Dauern derselben keine Typhusbacillen mehr im Harn nachweisbar waren. Dagegen waren in der Milch die Typhusbacillen noch 4 Monate nach der Verfütterung des infizierten Materials nachweisbar. In den Faeces konnte man sie, nach ihrem Verschwinden aus der Milch, noch während eines Monats beobachten.

Wir haben außerdem immer der Gallenblase eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet, eingedenk der Arbeit von Forster und Kayser; wir konnten aber nichts Bemerkenswertes beobachten.

Es wurden mehrere Kulturen in Agar, in den Nährböden von v. Drigalski und Conradi, von Tietz und von Lentz angelegt und die Entwicklung seltener Typhusbacillenkolonieen beobachtet. Forster und Kayser glauben, im Gegensatz zu der Meinung der Mehrzahl der anderen Autoren, daß bei den „Typhusbacillenträgern" die Keime nicht im Darm ihren gewöhnlichen Sitz haben, sondern dieser nur eine Uebergangsstätte ist, und daß sie gewöhnlich in der Gallenblase verweilen und sich vermehren, und aus derselben mit der Galle entleert werden. Nach diesen Autoren sprechen mehrere Tatsachen für diese Annahme, und zwar folgende:

1) Bei diesen Bacillenträgern ist die Ausscheidung der Bacillen keine kontinuierliche, sondern erfolgt schubweise, so daß in den Zwischenzeiten in den Faeces nur selten oder überhaupt gar keine Bacillen nachweisbar sind.

2) Bei der Autopsie von Typhusleichen findet man fast stets entzündliche Läsionen der Gallenblase, und eine systematische Untersuchung der Gallenwege und des Darmtractus zeigt, daß die Zahl der in der Galle zahlreich vorhandenen Bacillen in dem Maße abnimmt, wie man sich von dem Duodenum entfernt.

3) Bei Operationen an den Gallenwegen bei Gallensteinkranken findet man häufig sowohl in der Galle wie in den Gallensteinen Typhus- und Paratyphusbacillen.

4) Auf experimentellem Gebiete beobachtet man, wenn man Kaninchen große Mengen von Typhusbacillen intravenös einspritzt, stets eine Infektion der Gallenblase, und in der Galle sind nach 6 Wochen noch Typhusbacillen nachweisbar, während diese zu jener Zeit schon aus dem Blut und dem Harn verschwunden sind.

Nach den beiden genannten Autoren setzen sich bei der Typhusinfektion die von dem Blutstrom durch die Leber geschleppten Bacillen in der Gallenblase nieder. Wenn nach der Heilung die Bacillen aus der allgemeinen Zirkulation verschwunden sind, oder auch aus der Galle verschwinden oder eine chronische, oft lithogene Entzündung, mit Fortbestehen der Infektion der Gallenblase erzeugen, dann handelt es sich hierbei um „Bacillenträger". Der Prozeß kann lokalisiert bleiben, wie aus den Fällen hervorgeht, in welchen das Agglutinationsvermögen des Serums verschwunden war; er kann aber auch zum Ausgangspunkt einer neuen Allgemeininfektion werden (Lithiasis mit fieberhafter Angiocholitis, Periangiocholitis usw.), so daß sich das Agglutinationsvermögen des Serums wieder herstellt. Infolgedessen sollen nach Forster und Kayser die Hygieniker und die Aerzte ihre Aufmerksamkeit mehr auf die Desinfektion der Gallenwege als auf diejenige des Darmes wenden.

Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Carlisle und Martin berichten diesbezüglich über einen interessanten Fall. Es handelte sich um einen Kranken, welcher im Februar 1907 und später im August 1908 Gegenstand ihrer Beobachtung war; das erste Mal zeigte er Infektionserscheinungen mit Ikterus; das zweite Mal zeigte er dieselben Erscheinungen mit verschiedenen Lokalisierungen (Cholecystitis, Otitis media usw.); es wurden Eberthsche Bacillen im Blute nachgewiesen und die Seroreaktion fiel positiv aus. Der Kranke starb; bei der Autopsie fand man zahlreiche Gallensteine mit Cholecystitis, in der Umgebung der Gallengänge lokalisierte Leberabszesse usw. Der Typhusbacillus wurde bei der Autopsie in der Leber, in der Milz, in den Gallensteinen und in dem Otitiseiter nachgewiesen.

Man könnte diesbezüglich noch andere Autoren anführen. So haben neuerdings Fränkel und Hilgermann einen wertvollen Beitrag zu diesem Argument geliefert.

Wir konnten aber, wie gesagt, an der Gallenblase und der Leber nichts Bemerkenswertes beobachten; es fehlten nicht nur die Eiterherde, sondern es waren auch keine entzündlichen Erscheinungen nachweisbar.

Um meine Untersuchungen noch etwas auszudehnen, habe ich zwei weiteren nicht milchgebenden Ziegen Typhusbacillen per os verabreicht: die eine, wenige Monate alte, war vor kurzem mit Micrococcus melitensis infiziert worden, und die andere, 3 Jahre alte, war vor etwa einem Jahr mit demselben Keim infiziert worden. Beide Ziegen zeigten eine deutliche Wrightsche Seroreaktion bei 1 : 1500 resp. 1 : 1200.

Bei diesen Tieren schwankte die Temperatur während mehrerer Beobachtungstage stets zwischen 38° und 38,5° C und zeigte keine Steigerungen. Im Harn waren keine pathologischen Bestandteile nachweisbar.

Nachdem wir somit diese Ziegen eine Zeitlang unter Beobachtung gehalten hatten, verfütterten wir denselben Eberthsche Bacillen, und zwar in derselben Weise, wie es bei den beiden vorigen Ziegen geschehen war.

Abgesehen von der Ausscheidung von Typhusbacillen durch den Darm während der ersten Tage nach der Infektion per os, traten auch hier die spezifischen Keime in den Faeces auf, und zwar am 11. Tage bei der jüngeren und am 12. bei der älteren Ziege. Die Typhusbacillenausscheidung durch die Faeces dauerte bei der ersten 3 Monate und bei der zweiten 4 ½. Sowohl während der ersten Tage nach der Bacillenverfütterung wie im weiteren Verlauf wurden keine Steigerungen der Temperatur, abgesehen von geringen Schwankungen um einige Zehntelgrade, beobachtet; die Tiere wiesen nie Zeichen von Uebelsein auf, ebenso verhielt sich die Nahrungsaufnahme gänzlich normal. Die Widalsche Seroreaktion trat bei beiden Tieren am 8. Tage auf; anfangs war sie bei 1 : 50 positiv; später, am 15. Tage, stieg das Agglutinationsvermögen bei der jüngeren Ziege auf 1 : 120, bei der älteren auf 1 : 100. Bei beiden Tieren konnte zu dieser Zeit mehrmals der Typhusbacillus aus dem Blute isoliert werden. Im Harn war dieser Keim nur bei der jüngeren Ziege nachweisbar, und zwar trat er in demselben am 18. Tage auf und verschwand wieder aus dem Urin nach 5—6 Tagen. Bei der anderen Ziege war der Harnbefund in dieser Richtung stets negativ. Beide Tiere zeigten bereits nach 8 Tagen vor der Infektion eine leichte Andeutung auf Albuminurie. Es wurde keine Nekroskopie ausgeführt.

Wenn wir nun unsere Versuche kurz zusammenfassen wollen, so sehen wir, daß wir im ganzen 7 Tiere infiziert haben, und zwar 5 Ziegen

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und 2 von der Mutter gesäugte Zicklein. Von den Ziegen waren 3 milchgebend und 2 nicht. Bei 6 Tieren geschah die Infektion per os, bei 1 intravenös.

Aus unseren Resultaten können wir folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1) Ziegen sind sowohl auf oralem wie auf intravenösem Wege für die Typhusinfektion empfänglich.

2) Alle meine Versuchstiere unterlagen der Infektion, zeigten aber, mit Ausnahme der intravenös inokulierten Ziege, keine Zeichen von schwerem Uebelsein.

3) Die mit Typhus infizierten Ziegen werden und bleiben mehrere Monate lang „Bacillenträger".

4) Die Typhusbacillen werden nicht nur durch die Faeces und den Harn, sondern auch, und zwar in großer Menge und während längerer Zeit (monatelang) durch die Milch ausgeschieden.

5) Sowohl die durch die Faeces und den Harn wie die durch die Milch ausgeschiedenen Typhusbacillen sind virulent.

6) Die Typhusagglutinine werden reichlich durch die Milch ausgeschieden.

7) Die seit kurzem mit Maltafieber infizierten Ziegen sind für Typhus empfänglich.

Literatur.

Pfeiffer, A., Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 500.
Fraenkel, E. und Simmonds, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg 1886.
v. Drigalski und Conradi, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 39. 1894. p. 419.
Hueppe, Fortschr. d. Med. 1886. p. 448.
Seitz, Bakteriologische Studien zur Typhusätiologie. München 1886.
Forster, I. und Kayser, H., Typhusbacillen in der Galle von Typhuskranken und „Typhusbacillenträgern". (Münch. med. Wochenschr. 1. Aug. 1905.)
Carlisle, I. and Martin, D. C., A case of typhoidfever, associated with cholelithiasis, chronic suppurative cholecystitis and hepatic abscesses. (Proc. New York Path. Soc. Vol. 8. No. 5 and 6.)
Ascher, Die Verbreitung von Typhus durch Milch nebst Bemerkungen über die Abwehr von Infektionskrankheiten. (Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 24. 1902.)
Konjajeff, Baumgartens Jahrb. 1890. p. 228; Centralbl. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 627.
Neumann, Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 7—9; 1890. No. 6.
Petruschky, Centralbl. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 477.
Horton and Smith, Trans. of the Royal med. and surg. Soc. London. Vol. 80. p. 141.
— —, Lancet. Vol. 1. 1900. p. 915. 1059.
Richardson, The Journ. of exper. Med. Juni 1898.
Neufeld, Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 51.
Young, The John Hopk. Hosp. Rep. Vol. 8. 1900. p. 401.
Schüler, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 38. 1901. p. 343.
Hart, British med. Journ. Juni/Aug. 1895.
— —, Intern. med. Kongr. zu Kopenhagen 1881.
Schlegtendal, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 32. p. 287.
Hein, Arbeit. aus d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 5.
Almquist, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 21.
Reich, Berlin. klin. Wochenschr. 1894. No. 30.
Schmidt, Milch, die Quelle der Typhusepidemie. (Diss. Halle 1893.)
Reincke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 28. 1896.
Rapmund, Zeitschr. f. med. Beamte. 1897. No. 15.
Davies, Lancet vom 4. Dez. 1897.
Wilkens, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 27. 1899. p. 264.

Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Naegeli, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 67. 1900.
Hünermann, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1901. No. 6—7.
Pfuhl, Festschrift zur Stiftungsfeier des Friedrich-Wilhelm-Instituts. Berlin 1895.
Gaffky, Mitteil. d. Kais. Gesundheitsamtes. Bd. 2. 1884.
Fraenkel, E. und Simmonds, Centralbl. f. klin. Med. 1885. p. 737.
— —, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg 1896.
Neufeld, Handb. d. pathog. Mikroorganismen v. Kolle und Wassermann. 1903.
Fränkel, A., Centralbl. f. klin. Med. 1886. No. 10.
Beumer und Peiper, Centralbl. f. klin. Med. 1886. No. 17.
Sirotinin, Centralbl. f. klin. Med. Bd. 1. 1886. p. 465.
Ali-Cohen, Diss. Groningen 1886.
Baumgarten, Centralbl. f. klin. Med. 1887. No. 4.
Wolfowicz, Zieglers Beitr. Bd. 2. 1887.
Cignäus, Zieglers Beitr. Bd. 7. 1890.
Chantemesse et Widal, Archives de physiologie norm. et patholog. 1887. p. 217.
Gilbert et Girode, Gazette méd. de Paris. 1891. No. 21.
Petruschky, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 12. 1892. p. 261.
Germano und Maurea, Zieglers Beitr. Bd. 12. 1893. p. 494.
Chantemesse et Widal, Ann. Pasteur. T. 6. 1892.
Sanarelli, Ann. Pasteur. T. 6. 1892.
Pfeiffer und Kolle, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 21. 1896. p. 203.
Remlinger, Ann. Pasteur. T. 2. 1887. p. 829.
Chantemesse et Ramond, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1897.
Büsing, Ein Fall von langdauernder Ausscheidung von Typhusbacillen mit dem Urin. (Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 25.)
Conradi, Daniel, Typhusbacillen in der Milch. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 24. Nov. 1905.)
Uffelmann, Die Dauer der Lebensfähigkeit von Typhus- und Cholerabacillen in Fäkalmassen. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 5. 1889.)
Karlinski, Untersuchungen über das Verhalten der Typhusbacillen in typhösen Dejektionen. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 6. No. 3.)
— —, Untersuchungen über das Verhalten der Typhusbacillen im Boden. (Archiv f. Hygiene. Bd. 13. 1891.)
Rembold, Die Verbreitung des Typhus durch Milch. (Med. Korrespondenzblatt d. Württemb. ärztl. Landesvereins. 1902. No. 39 u. 40.)
Behla, Die Sammelmolkereien als Typhusverbreiter. (Klin. Jahrb. Bd. 10. p. 245.)
Flamini, M., Contributo alla studio della batteriuria nel tifo. (Riv. di Clin. Pediatrica. Vol. 1. 1903.)
Stefanelli e Cumbo, Ricerche batteriologiche in alcuni casi di febbre tifoide con speciale riguardo al reperto del bacillo tifico nelle urine. (Riv. Crit. di Clin. med. 1904. No. 11—13.)
Jaster, Typhusepidemie in Bromberg und Vororten mit besonderer Berücksichtigung ihrer Entstehungsursache durch den Molkereibetrieb. (Klin. Jahrb. Bd. 17.)
Wernicke, Die Typhusepidemie in der Stadt Posen 1905. (Klin. Jahrb. Bd. 17.)
Vas, Ueber Typhusbakteriurie und deren Verhältnis zu den Nieren. (Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 13.)
Rodet, A. et Delanoë, Sur la septicémie typhique expérimentale. (Arch. Méd. exp. Sept. 1900.)
Vincent, H., Sur la présence du bacille d'Eberth dans l'urine des typhoidiques, pendant et après leur maladie. (Compt. rend. Soc. Biol. T. 55. Mars 1903.)
Stäubli, Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 33. 1903. No. 5.)
Conradi, H., Ein Verfahren zum Nachweis der Typhuserreger im Blut. (Deutsche med. Wochenschr. 2. Jan. 1905.)
Kayser, H., Typhus und Typhusbacillenträger.
Rossi, Centralbl. f. Bakt. Ref. 1898.
Fraenkel, E., Ueber Typhus abdominalis und seine Beziehungen zu den Gallenwegen. (Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20. 1909. Heft 5.)
Hilgermann, Zur Cholecystitis typhosa. (Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. Heft 2.)

Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Ueber Befunde von Bakterien der Paratyphusgruppe mit besonderer Berücksichtigung der Ubiquitätsfrage[1]).

[Aus dem Staatlichen Hygienischen Institut zu Hamburg
(Direktor Professor Dr. Dunbar,
Abteilungsvorsteher Dr. Trautmann).]

Von Oberarzt **Aumann,** kommandiert zum Institut.

Beim Ueberblicken der bisher erschienenen Literatur über Verbreitung und Pathogenität der Bakterien der Paratyphusgruppe fällt es auf, daß das Jahr 1907 einen Wendepunkt für einige bis dahin stronggültige Auffassungen darstellt.

Die bis zu diesem Zeitpunkt erschienenen Arbeiten hatten einen Zweifel an der Pathogenität der Paratyphusbacillen nicht aufkommen lassen. Wurden die genannten Bakterien in der unbelebten Außenwelt nachgewiesen, so konnten sie stets mit Erkrankungsfällen in der Umgebung in Zusammenhang gebracht werden, so daß der danach gegebene Standpunkt sich kurz in den Worten festlegen läßt, wo Paratyphusbacillen, da auch Erkrankungen.

Wir finden daher auch keine Aeußerungen, die von einer weiteren Verbreitung oder einem saprophytischen Dasein der Paratyphusbacillen sprechen, und so konnte Kutscher (1) noch in seiner im Jahre 1907 erschienenen Arbeit über den Paratyphus schreiben: „Ueber die Verbreitung der Paratyphusbacillen in unserer Umgebung, Wasser, Boden usw. ist bisher nichts bekannt."

Doch noch im gleichen Jahre machte Uhlenhuth (2) zunächst in der Deutschen Militärärztlichen Gesellschaft (14. Mai 1907) in der Diskussion und nochmals auf dem 14. Internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie im September 1907 in Berlin die überraschende Mitteilung, daß es ihm und seinen Mitarbeitern gelungen sei, „saprophytisch vorkommende" Bacillen nachzuweisen, die sich weder kulturell noch biologisch vom Paratyphus B unterscheiden ließen. Sie hatten nämlich aus dem Darm gesunder Schweine in 8,4 Proz. der untersuchten Fälle Bakterien isolieren können, die nach den üblichen Differenzierungsmethoden mit dem Hogcholerabacillus identisch waren.

Damit war nun eine Streitfrage geschaffen, die zu umfassenden Nachuntersuchungen zwingen mußte. Denn es lag nahe, weiter zu prüfen, ob sich auch in den von den Schweinen gewonnenen Schlachtprodukten (Fleisch und Wurstwaren) die gleichen Keime nachweisen ließen. Weiter erschien es bei der großen Verbreitung der Schweinezucht in Deutschland nicht unwahrscheinlich, daß sich die Paratyphusbacillen auch in der Außenwelt in außerordentlicher Verbreitung vorfänden, so daß man wohl berechtigt wäre, von einer Art „Ubiquität"[2]) der Bakterien der Paratyphusgruppe zu sprechen.

---

1) Als Dissertationsarbeit zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Königl. Christian Albrechts-Universität zu Kiel am 4. August 1910 vorgelegt und zum Druck genehmigt.

2) Unter „Ubiquität" verstehe ich im folgenden ein mit menschlichen oder tierischen Erkrankungen nicht zusammenhängendes, gehäuftes, saprophytisches Vorkommen von Bakterien der in Frage stehenden Gruppe.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In dem dargelegten Sinne haben sich außer Uhlenhuth noch Hübener, Rimpau und Conradi mit Rommeler ausgesprochen, da sie als erste ihre überraschenden Befunde durch das „saprophytische Vorkommen“ der Paratyphusbacillen zu erklären versuchten. Den weitestgehenden Standpunkt dürfte aber doch Conradi (29) einnehmen, wenn er die Worte ausspricht: „Die Häufigkeit der Paratyphusbefunde bei gesunden und kranken Menschen nimmt ihnen ihre ausschlaggebende, ätiologische Bedeutung. . . . Schon jetzt aber muß die einwandfreie Feststellung der alimentären Ausscheidung von Paratyphusbacillen dahin führen, daß eine sanitätspolizeiliche Ueberwachung der mitten unter Gesunden lebenden Eintagsausscheider von Paratyphusbacillen gänzlich aufhört. Die alimentäre Ausscheidung von Paratyphuskeimen ist ein harmloser physiologischer Vorgang und ihre Bekämpfung wäre ein Kampf gegen Windmühlen.“

Aber auch die Gegner dieser weitgehenden Schlüsse meldeten sich bald zum Wort. Den Hauptwert legten sie dabei auf die Feststellung, daß es sich bei der Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe um lokale Verschiedenheiten handele, worauf allerdings Uhlenhuth auch schon in seinem Vortrage als wahrscheinlich hingewiesen hat. Bei der Wichtigkeit dieser Frage halte ich es für wünschenswert, die Aeußerungen derer, die diese oben dargelegten Anschauungen bekämpften, im Zusammenhang anzuführen.

Bereits 1903 hatte Trautmann (3) aus Anlaß einer Epidemie in Düsseldorf darauf aufmerksam gemacht, daß eine größere Reihe von Untersuchungen, die er an beanstandetem Fleisch sowie an Fußbodenschmutz des Schlachthofes zu Dortmund angestellt hat, um über das Vorkommen von Fleischvergiftern ein Bild zu bekommen, völlig negativ verlaufen sei.

Nach den ersten Mitteilungen Uhlenhuths 1907 erklärte Bäumler (4) noch auf demselben Kongresse, daß man sich über das geringe Vorkommen von Paratyphuserkrankungen wundern müsse, wenn die Verbreitung der betreffenden Bakterien an vielen Orten eine so allgemeine sei. In seinem Beobachtungsgebiete — Freiburg i/B. — hätten jedenfalls seit Durchführung hygienischer Maßnahmen, Anlagen von einwandfreier Wasserversorgung und Kanalisation, Erkrankungen der Typhusgruppe außerordentlich abgenommen. Hierbei ist nochmals hervorzuheben, daß sich seine Aeußerungen besonders auf Paratyphuserkrankungen beziehen. In neuer Zeit scheint allerdings die Verbreitung des Paratyphus in diesem Gebiet wieder in Zunahme begriffen zu sein, was durch die geographische Lage — Nähe des Elsaß — vielleicht eine ungezwungene Erklärung finden dürfte (5).

Das Jahr 1909 bringt uns dann weiterhin eine große Reihe von Veröffentlichungen, die sich einer Bejahung der Frage von der Ubiquität der Paratyphusbacillen ablehnend gegenüberstellen. Einige dieser Autoren sind auch auf der dritten Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Wien, 3.—5. Juni 1909, zu Wort gekommen und haben ebenfalls dort schon ihren ablehnenden Standpunkt klar dargelegt.

Trautmann (6) betonte auch damals wieder seine Auffassung von der lokalen Verschiedenheit der Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe. Seine bereits in Dortmund gesammelten Erfahrungen hatte er inzwischen durch zahlreiche Beobachtungen während seiner Hamburger amtlichen Tätigkeit bestätigen können. Auf dieses Material, das ich mit zur Grundlage meiner Arbeit verwendet habe, werde ich später ausführlich zu sprechen kommen.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ihm schloß sich M. Neisser-Frankfurt (7) an, der sich dahin aussprach, daß auch er die Behauptung von der „Ubiquität der Bakterien der Salmonellagruppe“ nicht bestätigen könne. Wenn auch Seiffert bei seinen Untersuchungen im Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt — auf das sich die erwähnten Neisserschen Worte beziehen — bei 60 normalen Schweinen zweimal Paratyphusbacillen fand, so hebt er doch hervor, er habe bei Befunden von Paratyphusbacillen im Stuhl und Urin vom Menschen nie feststellen können, daß es sich um gesunde Personen gehandelt habe. In seinen sämtlichen Fällen hätten auch stets klinische Krankheitszeichen bestanden. Bei Untersuchungen, die in Fällen von Paratyphuserkrankungen bei gesunden Angehörigen usw. ausgeführt wurden, seien in Frankfurt nie gesunde Bacillenausscheider aufgefunden worden.

Aus dem gleichen Jahre stammen auch die folgenden Arbeiten:

In München verliefen, wie Waldmann (8) berichtet, zahlreiche Untersuchungen bei völlig gesunden Menschen stets negativ. O. Mayer (13) vertritt auf Grund seiner Untersuchungen, die sich auf Nürnberg erstreckten, den Standpunkt, daß der Befund von Bakterien der Paratyphusgruppe bei Gesunden eine Seltenheit sei; es sei denn, daß es sich um früher einmal Erkrankte handle, oder daß eine Aufnahme von Paratyphusbacillen gemeinsam mit gleichzeitig Erkrankten stattgefunden habe. Und so konnte er auch regelmäßig in der Umgebung solcher Menschen, die als Paratyphusbacillenausscheider festgestellt wurden, ohne daß bei ihnen Krankheitserscheinungen ausgelöst waren, echte Paratyphuserkrankungen nachweisen.

Evers und Mühlens (9) betonen in einer Veröffentlichung, in der eine Paratyphus-Infektion der Gallenblase bei 2 Fällen beschrieben wird, daß dies die ersten in Wilhelmshaven überhaupt nachgewiesenen Paratyphuserkrankungen seien.

Im Laboratorium am Schlachthof zu Breslau wurden von Franke (10) im Jahre 1908—1909 in 1,5 Proz. der untersuchten Fälle Fleischvergifter gefunden. Leider ist aus der Veröffentlichung nicht genau ersichtlich, aus welchen Organen diese Bakterien gezüchtet wurden. Es handelte sich aber stets um kranke Tiere. Sicherlich ist es jedoch kein so hoher Prozentsatz, der berechtigte, von einer weiten Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe in dieser Gegend zu sprechen. Hätte sich Franke auf Grund seiner Untersuchungen davon überzeugen können, daß Rommelers Behauptung zu Recht bestände, die Verbreitung der Paratyphuskeime sei eine so enorme, daß die Möglichkeit des Hineingelangens dieser Bakterienarten in Fleisch während der Schlachtung stets zu berücksichtigen sei, so würde er wohl nicht die rigorose Forderung gestellt haben, Fleisch bei Anwesenheit von Fleischvergiftungserregern ohne weiteres für untauglich zu erklären.

Auf Grund seiner Untersuchungen im Hygienischen Institut der Universität Leipzig betont König (11), daß er die Ergebnisse Hübeners nicht bestätigen könne, und erklärt es für „bislang durchaus noch nicht erwiesen, daß etwa der Paratyphusbacillus in größerer Verbreitung als nichtpathogener Keim in der Außenwelt vorkommt“. Ich glaube wohl kaum fehlzugehen, wenn ich annehme, daß König auch den Standpunkt P. Schmidts mit zum Ausdruck bringt, der reiche Erfahrungen bei der Typhusbekämpfung im Westen Deutschlands gesammelt hat. Eine Bestätigung dieser Behauptung Königs erhalten wir noch durch Fröhlich-Chemnitz (12). Dieser machte in der Versammlung des Vereins

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sächsischer Gemeinde-Tierärzte 1909 darauf aufmerksam, „wie außerordentlich selten Keime gefunden worden seien, die mit Wahrscheinlichkeit als zur Gruppe der Typhaceen gehörig, angesprochen werden mußten, zu der doch mit wenigen Ausnahmen die bis jetzt bekannt gewordenen Fleischvergifter zu rechnen seien".

Schließlich hat dann auch van Slooten aus der Schweiz stammende Untersuchungen in seiner Arbeit niedergelegt. Er untersuchte eine Reihe von Würsten auf Bacillen der Paratyphusgruppe und fand auch in 1 Probe ein Bakterium, das mit dem Erreger der Hogcholera identisch war; gleichzeitig konnte er jedoch feststellen, daß diese Wurst aus dem Fleisch eines „verendeten" Schweines hergestellt war.

Die Versuche Holths in Kopenhagen, der Mäuse durch Fütterungen mit Fleischwaren zu infizieren versuchte, um so den Nachweis von Fleischvergiftungserregern zu erbringen, können leider nicht mit berücksichtigt werden, da diese Methode als ein ungenügendes Verfahren zu betrachten ist. Die Gründe hierfür hat Zwick bereits den Versuchen von Mühlens und seinen Mitarbeitern gegenüber zum Ausdruck gebracht.

Anfang 1910 erschien eine Monographie Hübeners (23), eines Mitarbeiters von Uhlenhuth, über „Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen" [1]), die alle bisherigen Veröffentlichungen, die sich mit dieser Streitfrage befaßt hatten, kritisch sichtete und den Stand der Frage zu Beginn 1910 festlegte. Diese Arbeit gibt unter anderem, was für uns hier das Wichtigste ist, einen außerordentlich klaren Ueberblick über die ganze Entwickelung der für eine wirksame Bekämpfung der Fleischvergiftungen so wichtigen Frage von der Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe. Sie wägt sachlich die für und gegen eine Ubiquität sprechenden Befunde ab, wenn auch die negativen vielleicht noch etwas deutlicher hätten zum Ausdruck gebracht werden können. Immerhin aber, und ich halte es für den Hauptvorzug des Buches, bleibt Hübener nicht mehr so sehr auf dem schroffen Standpunkt der vergangenen Jahre stehen, der am liebsten die Ansicht derer, die eine „Ubiquität" bezw. schlechthin ein saprophytisches Vorkommen der Paratyphusbakterien bestritten haben, a limine ablehnen möchte. Seinen eigenen Standpunkt kennzeichnet er freilich auch jetzt noch mit den Worten: „Zusammenfassend ist daher zu sagen, daß die weite Verbreitung der Paratyphusbakterien in der Außenwelt, ihre saprophytische Existenz beim Menschen und Tier, ihre Fähigkeit in dem einen Falle als selbständige Krankheitserreger, in dem anderen Falle als Begleitbakterien aufzutreten, ihr Vermögen die verschiedenartigsten anatomischen Schädigungen und klinischen Erscheinungsformen hervorzurufen, ihr Wechsel der Virulenz und Pathogenität — die Bakterien der Paratyphusgruppe eine ähnliche Stellung einnehmen lassen wie etwa die Streptokokken."

Seitdem sind bereits wieder mehrere Veröffentlichungen erschienen, die ich noch in Kürze besprechen muß. Zunächst diejenigen, die auf eine weitere Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe hinweisen.

In dem Jahresbericht des Hygienischen Instituts der Universität Gießen (14) wird das relativ häufige Vorkommen von Paratyphusfällen im Großherzogtum Hessen hervorgehoben. Aber hier standen

1) Bezüglich der bei mir nicht aufgeführten Literaturangaben verweise ich auf das in dieser Monographie befindliche umfassende Verzeichnis.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Befunde von Paratyphusbacillen in engem Zusammenhang mit Erkrankungen.

Eine weitere Arbeit ist noch vor Kurzem erschienen, die böhmisches Gebiet betrifft und durch die ungewöhnlich große Zahl positiver Befunde alle bisherigen Untersuchungen in den Schatten stellt. Komma (15) beschäftigte sich in Brünn mit Untersuchungen über den Nachweis von Vertretern der Paratyphusgruppe in Wurstwaren, um eine Handhabe für seine Verwertbarkeit bezüglich der Nahrungsmittelkontrolle zu erhalten. Das Ergebnis seiner Untersuchungen war, daß er unter 102 Proben in 30 Fällen Paratyphusbakterien nachweisen konnte. Er erwähnt aber auch gleich selbst, daß er wiederholt Gelegenheit gehabt habe, sich über die mangelhaften Anschauungen betreffend Reinlichkeit und Sauberkeit in Schlachtereibetrieben zu orientieren. Oefters habe er feststellen können, daß „verkaufsunfähig gewordenes oder anderweitig verdorbenes Fleisch" noch zu Würsten verarbeitet worden ist. Hiernach können wir uns ein Bild machen, welche Zustände in den Schlachtereien geherrscht haben mögen, aus denen das zur Untersuchung gelangte Material stammte. Sich in solchen Fällen übrigens mit Erklärungen wie: „Fehler irgendwelcher Art im Betriebe" zufrieden geben, erscheint mir kaum erlaubt.

Im Jahresbericht des Hygienischen Institutes zu Halle (16) wird dann andererseits mitgeteilt, daß Infektionen mit Paratyphusbacillen in dem Gebiet dieses Untersuchungsamtes nur eine untergeordnete Rolle spielen. Das gleiche betont Kathe (17), der, wenn auch sonst mehr Anhänger der Ubiquitätsanschauung, in seiner Veröffentlichung erwähnt, daß sich in Halle und seiner Umgebung nur relativ selten der Nachweis von Paratyphusbacillen erbringen lasse. Die Ursache hierfür sucht er durch regionäre Verschiedenheiten zu erklären. Schließlich konnten Bierotte und Machida (18) nach einer Arbeit aus dem gleichen Institut bei Untersuchungen über den Keimgehalt von 54 Organteilen in keinem Falle Paratyphusbacillen nachweisen, obwohl 32 Fleischstücke an sich keimhaltig waren.

Amako (19) machte im Königlichen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin Versuche, um ein Urteil über den Wert des Conradischen Oelbades für die Praxis zu erhalten. Hierbei fand er unter 88 Organen, die von 22 Schlachttieren (Rindern) stammten, einen hohen Prozentsatz (durchschnittlich 54,5 Proz.) keimhaltig. Bakterien der Paratyphusgruppe konnte er jedoch kein einziges Mal nachweisen. Außerdem untersuchte er noch 31 andere Tiere (1 Hund, 10 Kaninchen und 20 Meerschweinchen). Bei diesen Versuchen gelang ihm kein einziges Mal der Nachweis von Bakterienwachstum. Schließlich untersuchte er nochmals 15 Meerschweinchen und 20 Kaninchen ohne Benutzung des Conradischen Oelbades. Aber auch jetzt konnte er keine Paratyphusbacillen nachweisen. In einem einzigen Falle fand er Coli-Bakterien. Amako untersuchte somit insgesamt 88 Tiere verschiedener Art, ohne auch nur einmal Paratyphusbacillen finden zu können.

Bei umfangreichen Untersuchungen, die Bugge (20) als Vorsteher des Tierseuchen-Institutes der Landwirtschaftskammer für die Provinz Schleswig-Holstein ausführte, konnte er unter 800 Fleischproben nur 2mal Paratyphusbacillen nachweisen. Dabei handelte es sich in allen Fällen um verdächtiges Fleisch, bei dem auch eine postmortale Infektion sehr leicht hätte stattfinden können.

Wie aus den Veröffentlichungen B. Fischers (21) hervorgeht, sind gerade in Holstein Infektionen mit Bakterien der Paratyphusgruppe

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ziemlich häufig. Dies wäre ja bei der ausgedehnten Viehzucht jener Gegend nicht weiter auffallend. Aber wenn Bugge nur eine solch außerordentlich geringe Zahl positiver Befunde erhielt, so können wir nicht annehmen, daß die in Frage stehenden Bakterien der Paratyphusgruppe gerade in Schlachtereibetrieben ubiquitär sind.

Ueberblicken wir die bisherigen Veröffentlichungen über die Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe, so fallen zunächst der Norden und Osten Deutschlands durch geringe Befunde von saprophytischem Vorkommen der Bakterien der genannten Gruppe auf. Als Hauptgebiete, aus denen über gehäuftes saprophytisches Vorkommen der Paratyphusbacillen berichtet worden ist, sind zu nennen im Westen das „Seuchengebiet", im Norden eigentlich nur Berlin (das vielleicht als Sammelpunkt von Schlachtvieh aus allen Gegenden besondere Beurteilung erfordert). Zum Teil werden diese Unterschiede natürlich ihre Erklärung schon darin finden, daß im Westen bei der Bekämpfung des Typhus auch mehr auf Paratyphusbacillen geachtet wird. Aber selbst in diesen Gegenden ist die Verbreitung durchaus nicht eine allgemeine. Wir finden da, worauf ich später noch zu sprechen komme, Gegenden, aus denen das gehäufte Vorkommen von Paratyphusbakterien berichtet wird, „Paratyphusherde", während in benachbarten Bezirken die gleichen Bakterien nur in spärlicher Verbreitung anzutreffen sind.

Die meisten bisherigen Untersuchungen haben sich, abgesehen von dem von Menschen stammenden Material hauptsächlich auf tierische Organe sowie Schlachtereiprodukte erstreckt. Untersuchungen aber gerade der Faeces von Schweinen und anderen Schlachttieren sind außer den zahlreichen Untersuchungen im Kaiserlichen Gesundheitsamt nur wenig und nur an verhältnismäßig spärlichem Material ausgeführt worden.

Es besteht somit, wie auch die vorstehenden Erörterungen dartun, zurzeit immer noch eine nicht völlig geklärte Sachlage. Bei der außerordentlichen Wichtigkeit, die namentlich auch die Beurteilung von Fleischwaren in sanitätspolizeilicher Hinsicht hat, sowie bei der hygienischen und volkswirtschaftlichen Bedeutung, die mit der Feststellung gesundheitsschädlichen Fleisches verbunden ist, folgte ich gern der Anregung von Herrn Dr. Trautmann, zu der Frage einen weiteren Beitrag zu liefern.

* * *

Als Material dienten mir zunächst die in den Jahren 1905 bis Mai 1910 im Staatlichen Hygienischen Institut zu Hamburg ausgeführten amtlichen Untersuchungen, insgesamt 1506 Untersuchungen, die ich noch durch 450 eigene vermehrt habe. In Vergleich hierzu habe ich dann weiterhin das an der bakteriologischen Untersuchungsstelle VIII. Armeekorps (Coblenz) in den Jahren 1906—1909 eingegangene Material mit 7102 verschiedenen Untersuchungen herangezogen. Ich verfüge somit über eine Zahl von insgesamt 9058 Einzeluntersuchungen, ein Material, das nach Zahl wie Art geeignet erscheint, mit herangezogen zu werden bei Entscheidung der Frage von der Verbreitung der Paratyphusbakterien. Seine Mannigfaltigkeit und seine Herkunft aus zwei verschiedenen Gegenden Deutschlands dürften dabei von besonderem Werte sein.

Das mir zur Verfügung stehende Material gruppiert sich wie folgt:

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

I. Tabelle.
Allgemeine Uebersicht.

	Nahrungsmittel	Vom Menschen stammendes Material	Eis	Tierfaeces	Insgesamt
Hygienisches Institut	707	799	—	—	**1506**
Eigene Untersuchungen	150	—	100	200	**450**
Laboratorium des VIII. Korps	125	6977	—	—	**7102**
Summe	982	7776	100	200	9058

Die Art der untersuchten Nahrungsmittel ist mit der Anzahl der verschiedenen Untersuchungen in der nächsten Zusammenstellung gegeben.

II. Tabelle.
Nahrungsmittel.

	Fleisch	Wurst	Fisch	Milch	Sonstige Getränke	Obst u. Gemüse	Brotwaren	Verschiedenes	Insgesamt
Hygienisches Inst.	81	134	62	279	31	37	45	38	707
Eigene Untersuch.	—	150	—	—	—	—	—	—	150
Laboratorium des VIII. Korps	—	100	—	10	—	—	—	15	125
Summe	81	384	62	289	31	37	45	53	982

Das von Menschen herrührende Untersuchungsmaterial ist in Tabelle III nach den einzelnen Arten zahlenmäßig zusammengestellt.

III. Tabelle.
Vom Menschen gewonnenes Material.

	Blut	Stuhl	Urin	Erbrochenes	Insgesamt
Hygienisches Institut	221	498	75	5	799
Laboratorium des VIII. Korps	76	3643	3258	—	6977
Summe	297	4141	3333	5	7776

A. Material des Staatlichen Hygienischen Instituts zu Hamburg.

Für das im hiesigen Hygienischen Institut zur Untersuchung eingehende Material ist zunächst hervorzuheben, daß es von Jahr zu Jahr an Zahl erheblich gestiegen ist. Die Einlieferung vermittelt gewöhnlich die Polizeibehörde. Auf den Polizeirevieren wird bei der Annahme des zu untersuchenden Materials ein kurzer Bericht aufgenommen, der die Veranlassung zur Einlieferung angibt, ob und wieviel Erkrankungen vorgekommen, ob ärztliche Hilfe hinzugezogen und welches die hauptsächlichen Krankheitserscheinungen waren. Diese Angaben gehen dann mit der verdächtigen Probe dem Institut zu.

Bemerkenswert ist, daß nur in den seltensten Fällen Aerzte hinzugezogen sind. Da wir wohl auch für die übrigen Gegenden Deutschlands dies annehmen können, so läßt sich leicht vorstellen, daß die Zahl der zur allgemeinen Kenntnis gelangenden Erkrankungen durch Nahrungsmittel viel geringer ist, als die Zahl der tatsächlich vorgekommenen. Auf der anderen Seite scheint uns, daß häufig Nahrungsmittel eingeliefert werden, die gar nicht infektionsverdächtig sind und gar nicht mit den Erkrankungsfällen in Zusammenhang stehen. Außerdem er-

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

strecken sich dann angestellte Erhebungen auch stets auf die Umgebung, in Schlachtereibetrieben besonders auch auf das daselbst beschäftigte Personal.

Die Untersuchung der eingehenden Proben geht so vor sich, daß nach steriler Entnahme soweit als möglich aus der Tiefe

a) Aussaaten auf Endo- und Drigalski-Nährböden,

b) Anreicherung in Galle oder Bouillon mit späterer Aussaat angelegt,

c) 2 Mäuse gefüttert werden (von Meerschweinchenimpfung ist seit einigen Jahren meist abgesehen worden).

Wenn auch nach den neueren Untersuchungen unseres und anderer Institute der Tierversuch zu einem Urteil über das Vorkommen der Bakterien der Paratyphusgruppe nur mit Vorsicht herangezogen werden darf, so gibt er immerhin öfters einen gewissen Anhaltspunkt für die größere oder geringere Schädlichkeit des Nahrungsmittels.

Auf den Kulturplatten ausgewachsene, verdächtig erscheinende Kolonieen werden sowohl auf den gebräuchlichen Differentialnährböden, wie agglutinatorisch gegen hochwirkende Sera geprüft und so ihre Zugehörigkeit zu einer der bekannten Paratyphustypen festgestellt. Oefters sind bei diesen Untersuchungen auch Stämme gefunden worden, die kulturell den Bakterien der Paratyphusgruppe vollständig glichen. Wenn aber die eingehenden serologischen Prüfungen keine Beeinflussung erkennen ließen, so wurde für die schnell abzuschließenden Untersuchungen ein negatives Ergebnis gemeldet. Aber auch wir empfinden schon seit langem die Notwendigkeit, die Beziehungen solcher Stämme zur Paratyphusgruppe durch umfangreiche Untersuchungen auf eine sichere Grundlage zu stellen.

Es ist mir wohlbekannt, daß von manchen Autoren trotz gleichen kulturellen Verhaltens und übereinstimmender Agglutination eine Identität etwa von Mäusetyphus und Paratyphus B bestritten wird, ebenso wie man auch den Bacillus „Ratin“ (22) von dem Bacillus enteritidis Gärtner trennen will. Ich halte dieses Verfahren aber nicht für berechtigt. Schon allein die Erwägungen, daß diese allerdings wohl in erster Linie tierpathogenen Bakterien auch für die Menschen eine krankmachende Wirkung haben können, wie es bereits verschiedentlich beschrieben ist, und weiterhin, daß in solchen Fällen sowohl der klinische Verlauf wie der bakteriologische Befund völlige Uebereinstimmung mit Paratyphuserkrankungen zeigten, sprechen für eine Identität dieser Bakterienarten.

Vorkommen der Bakterien der Paratyphusgruppe im Tier und seinen Schlachtprodukten, in der übrigen Außenwelt, im Menschen.

I. Im Tier und seinen Schlachtprodukten.

a) Fleisch (roh und zubereitet).

Seit Beginn des Jahres 1905 wurden bis zum 1. Mai 1910 an Fleisch insgesamt 81 verschiedene Proben untersucht. In etwa der Hälfte der Fälle — 39 — handelte es sich um rohes Fleisch, das teils aus ganzen Stücken bestand, teils zu Hackfleisch verarbeitet war. Das übrige Material — 42 — war bereits genußfertig zubereitetes Fleisch.

Die nachstehende Tabelle gibt eine Uebersicht über die Zahlen der im Laufe der genannten Jahre eingegangenen Fleischproben (in Klammern die positiven Befunde).

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

Jahr	Hackfleisch	Rohe Fleischstücke	Gekochtes Fleisch	Gebratenes Fleisch	Geräuchertes	Anderes (Konserven)	Summe
1905	2	—	—	—	—	—	2
1906	—	1	3 (1)	1	—	—	5 (1)
1907	6	4	1	2	—	3	16
1908	4 (1)	2	1	3	3	1	14 (1)
1909	8 (3)	11 (2)	8	6 (3)	8	—	41 (8)
1. V. 1910	1	—	1	1	—	—	3
Summe	21	18	14	13	11	4	81
Davon mit pos. Befund	4	2	1	3	—	—	10

Eine Verteilung der untersuchten Fleischsorten auf die einzelnen Tierarten habe ich in nachfolgender Tabelle zusammengestellt, zugleich mit Angabe der in den einzelnen Fällen erhaltenen positiven Befunde.

Tabelle II.

Jahr	Rindfleisch	Schweinefleisch	Kalbfleisch	Anderes (Gänse etc.)	Summe
1905	2	—	—	—	2
1906	1	—	3	1 (1)	5 (1)
1907	10	2	1	3	16
1908	6 (1)	5	1	2	14 (1)
1909	22 (8)	11	—	8	41 (8)
1910	2	—	—	1	3
Summe	43	18	5	15	81
Davon mit pos. Befund	9	—	—	1	10
Ent. Gärt.	8	.	.	—	8
Parat. B.	1	.	.	1	2

Von diesen 81 Fleischproben erwiesen sich 10 als mit Bakterien der Paratyphusgruppe infiziert. In 6 Fällen — also über die Hälfte der positiven Befunde — wurden die Bakterien in nicht zubereitetem Fleisch (Hackfleisch oder rohen Fleischstücken) nachgewiesen. In weiteren 3 Fällen waren die betreffenden genußfertigen Fleichsorten in ihren innersten Teilen noch vollständig roh, also so wenig durchgebraten, daß eine Abtötung der genannten Bacillen nicht hatte erfolgen können.

Auffallend ist nach der Zusammenstellung in Tabelle II das Ueberwiegen der Befunde in dem von Rindern herrührenden Fleisch, während Schweinefleisch und Kalbfleisch nie durch bakteriologische Befunde zu Beanstandungen Veranlassung gaben.

An sich betrachtet, erscheint natürlich eine Zahl von 10 positiven Befunden unter 81 Fleichsorten sehr hoch. Dabei ist aber zu bedenken, daß es sich stets um Fleisch gehandelt hat, nach dessen Genuß Erkrankungen aufgetreten waren. Es wurden ferner aber auch bei einigen Epidemieen gleichzeitig mehrere Fleischproben untersucht, die alle von demselben Tier stammten, die also bei Vorliegen einer Erkrankung des betreffenden Tieres ebenfalls sich als infiziert erweisen mußten.

Wenn wir in diesen betreffenden Fällen die Untersuchungen der von demselben Schlachttier herrührenden Fleischsorten als je 1 Untersuchung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

rechnen, so bleiben 77 Fleischsorten mit 6 positiven Befunden, d. h. etwa 8 Proz.

Bei mehreren der nach dem Genuß des infizierten Fleisches ausgebrochenen Epidemieen wurden Befunde erhoben, die auch einiges epidemiologisches Interesse beanspruchen dürften. Ich will daher auf die wichtigsten Fälle mit wenigen Worten eingehen.

Fall I. Im Jahre 1906 war eine aus 6 Personen bestehende Familie B. nach dem Genuß eines aus Gänsefleisch, Speckgrieben, Brot und Reis zubereiteten Essens unter den schwersten Erscheinungen erkrankt, dabei ein Todesfall.

Die Untersuchung ergab, daß sämtliche Bestandteile des Essens mit Paratyphus (Paratyphus B) infiziert waren. Bei dem Bestreben, das ursächliche Moment für den Ausbruch der Hausepidemie aufzudecken, konnte der Speck von vornherein ausgeschieden werden, da bei der Zubereitung der Grieben Krankheitserreger sicher abgetötet werden mußten. Bei dem Gänsefleisch ließen sich die Bakterien nur auf der Oberfläche und auch da nur in geringer Zahl nachweisen; Versuche, sie aus der Tiefe zu isolieren, verliefen ergebnislos. Zudem war das Fleisch der Siedehitze ausgesetzt gewesen, von der man eine Abtötung etwa vorhandener lebender Keime mit größter Wahrscheinlichkeit hätte erwarten dürfen. Das Gänsefleisch mußte daher ebenfalls als Ursache wegfallen. Das gleiche gilt für die übrigen Bestandteile.

Es blieb somit nur die Möglichkeit, daß umgekehrt eine Infektion vorher genußtauglicher Lebensmittel erst sekundär stattgefunden hatte. Hierfür sprach auch schon der Umstand, daß die gleichen Bacillen an mehreren völlig verschiedenen Nahrungsmitteln nachgewiesen werden konnten.

Die Familie selbst wurde als sehr unreinlich geschildert. Da aber sämtliche Familienmitglieder erkrankt waren, so ließ sich allerdings nicht mehr feststellen, ob durch eines von ihnen die Speisen infiziert waren. Ein in der Familie beschäftigter Geselle war der einzige, der nicht erkrankt war, obwohl auch er zugleich mit den übrigen an der Mahlzeit teilgenommen hatte. Er geriet so in den Verdacht, als Bacillenausscheider die Epidemie verursacht zu haben, konnte aber leider nicht mehr aufgefunden werden.

Da die gleiche Bakterienart auch aus den Stühlen zweier Brüder sowie der Verstorbenen gezüchtet, und auch bei 2 Familienmitgliedern spezifische Reaktionsprodukte im Blut nachgewiesen werden konnten, so muß natürlich angenommen werden, daß die gefundenen Keime die Krankheitsbilder, wie sie im vorliegenden Epidemiefalle zur Beobachtung kamen, erzeugt haben.

Fall II. Eine aus 4 Personen bestehende Familie G. war nach dem Genuß von gebratenen Frikandellen unter den schwersten Vergiftungserscheinungeu erkrankt.

Aus Frikandellen, die gleichzeitig mit den bereits verzehrten hergestellt waren, konnte der Nachweis von pathogenen Bakterien nicht mehr erbracht werden. Allerdings war das Fleisch auch völlig durchgebraten und infolgedessen in seinen innersten Teilen so hoch erhitzt gewesen, daß lebende Bakterien abgetötet werden müßten. Auch Toxine wurden nicht nachgewiesen.

Die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen bestätigen aber die Annahme, daß das bei der Zubereitung der Frikandellen verwendete Hackfleisch die Ursache für die in Rede stehenden Erkrankungen gewesen sein mußte. Es gelang nämlich aus einer Hackfleischprobe, die nachträglich aus dem gleichen Schlachtergeschäft entnommen und nach Angabe mit dem an die Familie abgegebenen Fleisch identisch war, Paratyphusbakterien (Paratyphus B) zu züchten. Zugleich wurden in dem zur Untersuchung mit eingelieferten Erbrochenen Paratyphusbakterien nachgewiesen.

Ueber den Weg, auf welchem die Infektionskeime in das Hackfleisch gelangt waren, ließ sich leider nichts Bestimmtes feststellen. Eine Infizierung des Fleisches nach der Entnahme bei dem Schlachter Y. — also in dem Hause der Verbraucher selbst — darf nach dem positiven Untersuchungsbefund der nachträglich entnommenen Fleischprobe ausgeschlossen werden. Leider wurde ein ganzes Stück des beschuldigten Fleisches von dem mit der Einziehung beauftragten Polizeibeamten nicht beschlagnahmt, da es „ein tadelloses Stück“ gewesen sei, „was schon von einem Laien zu erkennen gewesen wäre“. Wie bereits B. Fischer (25) 1902 hervorgehoben hat, ist es eine bekannte Tatsache, daß Fleisch von Tieren, die infolge von Infektion mit Bakterien der Paratyphusgruppe notgeschlachtet sind, vielfach einen äußerlich durchaus einwandsfreien Eindruck macht. Höchstwahrscheinlich wäre durch die Beschlagnahme gerade dieses mehrere Pfund schweren Stückes die Frage des ursächlichen Zusammenhangs der besprochenen Erkrankung gelöst worden.

Um eine Infizierung des Fleisches etwa in dem Betriebe des Schlachters Y. durch Personal während oder nach der Schlachtung ausschalten zu können, wurden sowohl

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

die Familienmitglieder wie die daselbst beschäftigten Gesellen auf etwaige Ausscheidung von Paratyphusbacillen und auf Agglutinine untersucht. Beides jedoch erfolglos. Aber trotzdem kann in diesem Falle die Frage, ob es sich um ein durch Paratyphusbacillen erkranktes Tier gehandelt hat oder ob das Fleisch nachträglich infiziert worden ist, nicht als eindeutig gelöst betrachtet werden.

Fall III. Diesmal wurden gleichzeitig 7 Familien mit zusammen 19 Personen betroffen. Als Ursache wurde von allen Erkrankten gleichmäßig der Genuß von Fleisch angegeben, das von sämtlichen 7 Familien aus dem Geschäft des Schlachters Z. bezogen war.

Ganze Fleischstücke gingen leider nicht zur Untersuchung ein. In 2 von den Familien B. und Oe. eingelieferten Beefsteaks konnten Paratyphusbacillen (Typus Gärtner) nachgewiesen werden. Die Beefsteaks waren nicht ganz durchgebraten und also im Innern jedenfalls nicht auf 70° erhitzt gewesen. Bemerkenswert ist, daß von der Familie B. nur der Mann nicht erkrankte. Er war nämlich später als Frau und Kinder zu Tisch gekommen und hatte das Fleisch erst genossen, nachdem es nochmals übergebraten war.

Die gleichen Krankheitskeime wie die erwähnten wurden auch aus 6 von 19 eingegangenen Stühlen gezüchtet, so daß die Krankheitsursache damit als sicher festgestellt gelten darf. Von dem Personal des Schlachters Z. konnte nur Blut zur Untersuchung kommen. Im Hinblick darauf, daß immerhin mit einem Keimträger gerechnet werden mußte, wäre eine Untersuchung von Stuhl und Urin der Gesellen erwünschter gewesen. Leider konnten große zusammenhängende Fleischstücke, von denen die verkauften Beefsteaks stammten, oder andere Teile des betreffenden Schlachttiers nicht zur Untersuchung kommen. Es blieb daher unentschieden, ob es sich um krankes Schlachtvieh oder um eine Kontaktinfektion im Schlachtereibetriebe oder gar in den einzelnen Haushaltungen gehandelt habe.

Fall IV. a) Diese Epidemie erstreckte sich auf einen noch größeren Kreis als die vorher beschriebene. Innerhalb kurzer Zeit waren von 9 verschiedenen Familien insgesamt 24 Erkrankungen gemeldet worden.

Die Angaben sämtlicher Erkrankten wiesen auf die Schlachterei X. als Ursprungsquelle hin. Das beschuldigte Fleisch war von den betreffenden Familien teils roh als Hackfleisch, teils gebraten als Beefsteak genossen worden.

Auch in diesem Fall wurde der an sich in der Außenwelt sicherlich seltene Bacillus enteritidis Gärtner als Erreger der Epidemie nachgewiesen. Von 4 eingelieferten Fleischproben wurden 3 als mit dem in Frage stehenden Bacillus infiziert festgestellt; darunter eine der von 2 erkrankten Familien eingelieferten Hackfleischproben. Bei der entsprechenden zweiten Fleischsorte war allerdings ein positiver Befund nicht zu erwarten, da das Fleisch vollständig durchgebraten war.

Die gleichen Bakterien konnten auch aus 2, von der Polizeibehörde bei dem Schlachter beschlagnahmten Fleischsorten, gezüchtet werden, und zwar einmal aus Hackfleisch, dann aber auch, was das Wichtigere war, aus einem Rindfleischstück.

Unter 20 eingelieferten Stuhlproben konnte nur einmal der Gärtner-Bacillus festgestellt werden. Der Stuhl stammte von einer Erkrankten. Unter dem Personal des X.schen Betriebes konnten Keimträger bei der einmaligen Untersuchung nicht aufgefunden werden.

b) Gleichzeitig wurden noch 2 Knoblauchwürste und 1 Sülze zur Untersuchung eingeliefert, da sich nach dem Genuß dieser Fleischwaren bei 2 Personen einer Familie Erkrankungserscheinungen eingestellt hatten. Eine dritte, zum gleichen Hausstand gehörige Person hatte nichts davon genossen und war auch nicht erkrankt.

Würste und Sülze waren von dem oben genannten Schlachter X. bezogen, daher bespreche ich diesen Fall mit an dieser Stelle, da er mit dem vorstehenden in engem Zusammenhange steht.

Bei beiden Knoblauchwürsten gelang es, den Nachweis von Bakterien der gleichen Art wie bei den früher eingelieferten Fleischproben zu erbringen — allerdings nur durch den Tierversuch. Wenn ich mir auch, wie bereits oben betont, über die bei einem Tierversuch vorhandenen Fehlerquellen vollkommen klar bin, so ist dem Tierversuch doch in diesem Falle, da es sich um 2 zeitlich getrennte Untersuchungen mit jedesmal gleichem positiven Ergebnis handelte, eine, wenn auch nur relative, Beweiskraft zuzusprechen. Zudem war wohl die Vermutung berechtigt, daß zu der Herstellung der Würste das gleiche Fleisch, das als ätiologisches Moment bereits für die obige Epidemie in Betracht kam, zum Teil ebenfalls Verwendung gefunden hatte.

Es bleibt nun noch zu erörtern, auf welche Weise die Erreger dieser Epidemie in das so verhängnisvolle Fleisch gelangt sind.

Ließ bereits der besprochene Befund von Bakterien in dem Fleischstück mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß das Schlachtvieh als solches primär erkrankt gewesen war, so wiesen dann auch die weiteren Erhebungen — es sollte sich

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

um eine notgeschlachtete Kuh handeln — auf einen Kausalzusammenhang zwischen einer Erkrankung des Tieres und den Fleischvergiftungsfällen hin.

Die folgenden Angaben entnehme ich dem, aus Anlaß des gerichtlicherseits eingeleiteten Strafverfahrens von Dr. L. Schwarz abgegebenen Gutachten. Das Fleisch stammte von einer nach Aussage des behandelnden Tierarztes an Magen- und Darmkatarrh erkrankten Kuh. Ein Oberschweizer hatte sie einige Tage nach Beginn der Erkrankung notgeschlachtet, da er der Meinung war, daß das Tier am Verenden sei. Lunge, Leber und Eingeweide wurden auf Anweisung des Tierarztes vernichtet, das Fleisch im übrigen mit dem Vollwertigkeitsstempel versehen. Es gelangte in das Geschäft des X. und wurde hier als „Puhlerfleisch", also als nur zur Herstellung von Würsten und Hackfleisch geeignet, verarbeitet, wahrscheinlich da X., durch den sehr niedrigen Verkaufspreis stutzig gemacht, von der absoluten Güte des Fleisches wohl nicht ganz überzeugt war. Auch bezüglich der Herstellung der oben erwähnten Knoblauchwürste gab X. anfangs die Möglichkeit zu, daß Fleisch von der fraglichen Kuh mit verwendet worden sei. Man darf also wohl ungezwungen annehmen, daß es sich bei den im Tierversuch nachgewiesenen Gärtner-Bacillen um denselben Stamm handelte, der auch aus den übrigen Fleischproben gezüchtet war; zudem bei Zubereitung der Sülze, in der pathogene Bakterien nicht nachgewiesen wurden, nur Schweinefleisch Verwendung gefunden hatte.

Auf welche Weise dürfte nun eine Infizierung des beschuldigten Fleisches erfolgt sein? Ueberblickt man die ganze Sachlage, so würde nach meiner Meinung den Verhältnissen außerordentlicher Zwang angetan, wollte man sich auf den Standpunkt stellen, daß das Fleisch erst postmortal infiziert wäre. Wir müssen vielmehr annehmen, daß die Kuh an einer wahren Gärtner-Infektion erkrankt war, und dann durch den Genuß dieses infizierten Fleisches die oben erwähnten Erkrankungen hervorgerufen sind.

Ich erwähne noch, daß spätere Untersuchungen von Wurstwaren, die ebenfalls aus der Schlachterei des X. stammten, negativ verlaufen sind. Desgleichen hatten Untersuchungen auf Keimträger, die auch bereits bei anderen Gelegenheiten in diesem Geschäft angestellt waren, wiederum ein negatives Resultat.

Fall V. In einer Familie waren nach Genuß von Hackfleisch sämtliche Angehörige — insgesamt 5 Personen — erkrankt, am selben Tage außerdem noch 2, mit der ersteren Familie in keinerlei Zusammenhang stehende Personen, nach dem Genuß von Sülze. Das Fleisch stammte in beiden Fällen von demselben Schlachter S. Durch Erhebungen wurde außerdem festgestellt, daß 2 Gesellen des Schlachters zur gleichen Zeit an Gastroenteritis erkrankt waren.

Aus den Haushaltungen der Erkrankten waren Fleischreste nicht mehr zu erhalten gewesen. Jedoch konnte in 2 Fleischproben — in Hackfleisch und in einem Stück Ochsenfleisch, die bei dem Schlachter durch die Polizeibehörde entnommen waren — der Nachweis von Paratyphusbakterien (Typus Gärtner) — allerdings in nur geringer Zahl — erbracht werden. Da dieselbe Keimart zugleich bei allen Erkrankten ermittelt wurde, erscheint die Annahme einer Fleischvergiftung, veranlaßt durch den Gärtner-Typus, berechtigt.

Die Untersuchung der Stühle der Gesellen ergab keinen Anhalt für eine durch sie veranlaßte Kontaktinfektion. Einer der Gesellen gab aber an, schon seit Wochen „magenkrank" zu sein. Es war daher nicht ausgeschlossen, daß man es mit einem Bacillenausscheider zu tun hatte[1]).

Besaßen somit, wie auch in die dem Vorstehendem kurz geschilderten Epidemien dartun, die Bakterien der Paratyphusgruppe in den Fällen, wo wir sie ermitteln konnten, stark menschenpathogene Eigenschaften, so steht diesen positiven Befunden auf der anderen Seite eine größere Gruppe von Fleischproben (71) gegenüber, in denen ein Nachweis von Paratyphusbakterien nicht möglich war. Dabei stammte dieses Material zum Teil aus wenig sauberen Betrieben, die an sich wohl eine postmortale Infektion möglich gemacht hätten. Derartige Beobachtungen

1) Bei manchen solchen unklaren Fällen von Nahrungsmittelinfektionen müssen wir vielleicht auch in Hinblick auf die unter den Hamburger Sielratten verbreiteten Gärtner-Epizootieen, wie sie von Trautmann in unserem Institut studiert und mitgeteilt worden sind, an eine Verunreinigung der Nahrungsmittel durch Ratten denken. Gerade für Schlachtereibetriebe wäre diese Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, zumal Erkrankungen durch Infizierungen mit Bact. enteritidis Gärtner bei uns ziemlich häufig sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

aber machen es uns schwer, für die Hamburger Gegend eine weite saprophytische Verbreitung der Paratyphusbakterien anzunehmen. Das nachfolgende Material soll dieser Auffassung noch weitere Stütze gewähren.

b) Wurst.

An Wurstproben wurden im ganzen 83 untersucht. In zweien von diesen Proben konnten Bakterien der Paratyphusgruppe (Typus Gärtner), wie bereits oben bei Besprechung des Falles IV b erwähnt, nachgewiesen werden. Sie standen in engem Zusammenhang mit Erkrankungen.

Es bleiben im übrigen noch 81 Wurstproben, die keinen verdächtigen Befund ergeben haben; obwohl gerade für Wurstwaren sich eigentlich eine häufigere „Verunreinigung" mit Paratyphusbakterien noch am leichtesten annehmen ließe, wenn letztere überall so verbreitet wären wie in dem Material, das Uhlenhuth und Conradi nebst ihren Mitarbeitern zur Verfügung gestanden.

Diese Zahl amtlich eingelieferter Wurstproben wird nun noch vermehrt durch eine Reihe von Untersuchungen, die Trautmann im Jahre 1908 speziell zur Nachprüfung der Ergebnisse von Mühlens usw. angestellt hat. Er untersuchte damals noch weitere 51 Proben von Würsten, Schinken, Gänsebrust und Rauchfleisch. Die Herkunft war teilweise sehr bedenklicher Natur, aber auch mit Anreicherung vermochte er trotzdem in keinem Falle den Nachweis von Paratyphusbakterien zu erbringen.

Wir erhalten also insgesamt 132 Wurstproben, bei denen es nicht gelang, Bakterien der Paratyphusgruppe zu züchten.

II. In der übrigen Außenwelt.

a) Fischwaren.

Zur Untersuchung gelangten hauptsächlich „Strandaustern" (Mya arenaria L.), daneben noch Hecht, Stör usw. Es wurden im ganzen 62 verschiedene Proben untersucht, darunter 44mal „Strandaustern". Sämtliche Untersuchungen verliefen negativ.

b) Milch.

Milch gelangte in der Gesamtzeit in 279 Fällen zur Untersuchung. Bei keiner einzigen unter diesen Proben konnte der Nachweis von Bakterien der Paratyphusgruppe erbracht werden.

c) Wasser und Getränke.

Die Zahl der Untersuchungen von Trinkwasser, das aus Brunnen etc. stammte, die auf der bakteriologischen Abteilung ausgeführt wurden, ist nur gering; es handelt sich um 9 Proben, bei denen das Ergebnis ein negatives war.

Ueberraschenderweise verliefen aber auch Untersuchungen, die sich in größerem Maßstabe auf Elbwaser erstreckten, völlig negativ. W. Fromme (30) untersuchte im Jahre 1908, über 200 Elbwasserproben, konnte aber in keiner den Nachweis eines sicheren Paratyphuskeimes erbringen, wie von Trautmann bereits 1909 erwähnt. Und der Möglichkeiten einer Infizierung gerade von Flußwasser durch Paratyphusbacillen gibt es doch so viele, daß wir mit gelegentlichen Befunden eigentlich rechnen müßten.

Diese negativen Ergebnisse W. Frommes geben uns auch eine Erklärung dafür, daß bisher Paratyphuserkrankungen nach Genuß von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

frischem Gemüse im Hamburger Staatsgebiet noch nie sicher nachgewiesen werden konnten, obwohl nach Reincke (24) in hiesiger Gegend die durchaus zu verwerfende Angewohnheit bestehen soll, Gemüse durch fleißiges Bespritzen mit Elbwasser während des Schifftransportes frisch zu halten.

Im übrigen kamen noch 22 verschiedenartige Nahrungsmittel zur Untersuchung, die sich aus Bier, Selterwasser und sonstigen Getränken zusammensetzten, also ein Material, bei dem von vornherein in den meisten Fällen irgendein besonderer Befund schon nicht sehr wahrscheinlich erschien. Die Untersuchungen verliefen auch dementsprechend resultatlos.

d) Gemüse und Obst.

Von diesem Material wurden im ganzen 37 Proben untersucht. Zum größten Teil handelte es sich um Konserven oder um bereits zubereitetes Gemüse, bei dem immerhin eine nachträgliche Infizierung in den Bereich der Möglichkeit gezogen werden mußte. Eine Bestätigung hierfür müssen wir wohl in dem einzigen positiven Falle, der bei den Untersuchungen aufgedeckt wurde, erblicken.

Es handelte sich um eine nach dem Genuß von Spinat aufgetretene Familienerkrankung. In dem, in einer bereits geöffneten Konservenbüchse befindlichen Spinat wurden massenhaft Paratyphusbakterien (Typus Gärtner) nachgewiesen. Eine zweite, nicht geöffnete Konservendose erwies sich als steril.

Die Frage, auf welchem Wege die genannten Bakterien in den Spinat gelangt waren, konnte nicht geklärt werden. Auch in einem solchen Falle, wie der eben beschriebene, wäre wohl — abgesehen natürlich von einer Infizierung durch einen menschlichen Keimträger — eine Infizierung durch Ratten, auf die ich bereits oben einmal aufmerksam gemacht habe, nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Jedenfalls stehen auch hier Nachweis von Paratyphusbakterien und Erkrankungen in enger Verbindung.

Auch an Backpflaumen konnten einmal Bakterien der Paratyphusgruppe (Paratyphus B) nachgewiesen werden, wiederum in Verbindung mit Erkrankungsfällen.

e) Mehl und Brotwaren.

Insgesamt wurde 45mal Mehl und Brotwaren untersucht. Bei zweien von diesen, und zwar beide Male bei Brot, wurde der Nachweis von Paratyphusbakterien erbracht; aber auch hier wiederum im Zusammenhang mit schweren Erkrankungen, die in einem Falle sogar zum Tode führte.

f) Verschiedenes.

Hierunter führe ich schließlich alle diejenigen Untersuchungen auf, die sich auf Material erstreckten, das in eine der obigen Klassen nicht eingeordnet werden konnte. Es handelt sich im ganzen um 38 Proben, davon:

4mal Butter
5 „ Käse
8 „ Pudding
21 „ Material wie Pfeffer, Salz usw.

Unter diesem Material konnten in einem Schokoladenpudding Paratyphusbakterien (Typus Gärtner) nachgewiesen werden. Nach dem Genuß dieses Puddings waren die erwachsenen Personen eines Kinderheims unter Vergiftungserscheinungen erkrankt, während die Kinder selbst, die von der Speise nichts erhalten hatten, verschont geblieben waren. Nachträgliche Untersuchungen konnten über die Art der Infizierung des Puddings keinen Aufschluß mehr geben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Unter den übrigen 37 Proben konnten Paratyphusbacillen nicht festgestellt werden.

Ueberblicken wir nochmals in Kürze die Zahlen der im Hygienischen Institute bearbeiteten Nahrungsmittel, so gelangten innerhalb der Berichtszeit zur Untersuchung:

	Fleisch	Wurst	Fisch	Milch	Wasser u. s. Getr.	Gemüse u. Obst	Brotwaren	Verschied.	Summe
	81	134	62	279	31	37	45	38	707
Pos. Bef.	10	2	—	—	—	2	2	1	17
Neg. Bef.	71	132	62	279	31	35	43	37	690

In 17 von diesen 707 Proben gelang der Nachweis von Bakterien der Paratyphusgruppe; d. h. in etwa 2,5 Proz. der Fälle.

Alle positiven Befunde stehen aber in so engem Zusammenhang mit Erkrankungsfällen, daß es unmöglich erscheint, auch nur in einem Falle die Pathogenität der in Frage stehenden Bakterien in Frage stellen zu dürfen.

Und weiterhin aber ist die Zahl der positiven Ergebnisse durchaus nicht so hoch, daß wir bei der außerordentlichen Mannigfaltigkeit des zur Untersuchung gelangten Materials auf Grund dieser Befunde von einer „Ubiquität" sprechen dürften.

III. Im Menschen.

An Material, das von Menschen gewonnen, kamen, wie bereits früher erwähnt, 799 Proben zur Untersuchung. Ich gebe hier nochmals eine zahlenmäßige Uebersicht:

	Stuhl	Urin	Blut	Erbrochen.	Summe
	498	75	221	5	799
Positiv	31	1	1	1	34
Negativ	467	74	220	4	765

a) Stuhl.

Aus den bisher besprochenen spärlichen Befunden von Angehörigen der Paratyphusgruppe bei Nahrungsmitteln kann man eigentlich schon folgern, daß die Aussichten, in den Ausscheidungen nicht paratyphuskranker Menschen diese Bakterien zu finden, für das Hamburger Staatsgebiet nicht sehr große sind. Wir verfügen zwar leider nicht über umfangreiche systematische Untersuchungen von Stühlen Gesunder auf Paratyphusbakterien. Aber ich glaube, der Umstand, daß es uns bei den im Laufe der Jahre eingesandten Stühlen Kranker und Gesunder fast nie gelungen ist, Paratyphusbakterien zu ermitteln, ohne daß auch entsprechende Erkrankungen vorlagen, darf gleichfalls verwertet werden bei Behandlung der Frage von der saprophytischen Verbreitung der Keime dieser Gruppe.

Eine gewisse Schwierigkeit bietet nun die Frage, wie man sich zu den Fällen zu stellen hat, bei denen entweder Stuhl und Urin einen positiven Befund ergaben, eine Untersuchung des Blutes auf Reaktionsprodukte jedoch entweder nicht stattgefunden hat oder negativ verlaufen war. Aus den Angaben der Aerzte ist allerdings im allgemeinen zu entnehmen, daß es sich auch in diesen Fällen um tatsächliche Erkrankungen gehandelt hat. Außerdem möchte ich meinen Standpunkt dahin festlegen,

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

daß es sicherlich auch Infektionen durch Bakterien der Paratyphusgruppe gibt, die ohne Bildung spezifischer Reaktionsprodukte — genau wie bei Typhus — verlaufen können, Ich weiß wohl, daß ich mich damit in Gegensatz zu manchen Autoren stelle, die die Ansicht vertreten, daß bei Ausscheidung der genannten Bakterien mit negativer Widalscher Reaktion die Annahme einer spezifischen Erkrankung nicht berechtigt sei. Ich glaube auch nicht, daß uns das wechselnde Verhalten der Mengenausscheidung von Paratyphusbacillen in solchen zweifelhaften Fällen genügenden Aufschluß geben kann, ob es sich nur um eine „alimentäre Ausscheidung" oder um eine tatsächliche Erkrankung handelt.

Das zur Untersuchung gelangte Material stammte zu einem großen Teil aus dem hamburgischen Landgebiet. Wir hätten also vielleicht gerade aus diesen Gegenden, mit vorwiegend Landwirtschaft treibender Bevölkerung, Befunde erwarten können, die für ein saprophytisches Vorkommen der in Frage stehenden Bacillen sprechen könnten.

Im übrigen ging aus Anlaß der besprochenen Erkrankungen reichlich Material ein, das aus der Umgebung der Erkrankten stammte und uns daher einen guten Ueberblick über die Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe bei Epidemieen geben kann. Wir sehen auch hierbei wieder, daß die akuten Erkrankungen durch Paratyphusbacillen im allgemeinen wenig Kontaktinfektionen im Gefolge haben.

Ich fasse zunächst die Anzahl der Untersuchungen und ihre Ergebnisse in nachstehender Tabelle zusammen:

Jahr	Zahl der Untersuchungen	Befund	
		Parat. B.	Ent. Gärt.
1905	14	—	—
1906	47	6	—
1907	45	4	—
1908	76	—	—
1909	253	3	17
1910	63	—	1
	Summe 498	13	18

Von diesen 31 positiven Befunden sind 17 durch ihren engen Zusammenhang mit den besprochenen Epidemieen einwandfrei aufgeklärt.

5 weitere Befunde wurden gleichfalls aus Anlaß von 2 Familienepidemien erhoben; da bei allen Familienangehörigen Krankheitserscheinungen ausgelöst waren, müssen wir wohl annehmen, daß es sich um eine tatsächliche Infektion gehandelt hat.

In 2 weiteren Fällen sodann handelte es sich um Laboratoriuminfektionen mit klinischen Erscheinungen. Außerdem war die Widalsche Reaktion positiv.

Die übrigen 7 Befunde verteilen sich auf vereinzelte Fälle, bei denen mit einer Ausnahme auch die Widalsche Reaktion angestellt war und ein positives Ergebnis hatte.

In diesem einen Falle wurden Bakterien vom Typus Gärtner nachgewiesen. Da nach der Angabe des behandelnden Arztes Krankheitserscheinungen bestanden, die auf eine Fleischvergiftung hinwiesen, so darf man nach meiner Auffassung unbedenklich eine Infektion durch die Paratyphusbakterien annehmen, auch ohne daß durch eine Untersuchung des Blutes spezifische Reaktionsprodukte noch besonders nachgewiesen worden sind.

Im Zeitraum der genannten Jahre waren somit 498 Stuhlproben zur Untersuchung eingegangen. 31 — etwa 6 Proz. — von diesen hatten einen Befund von Paratyphusbakterien ergeben; und nur bei einer konnten vielleicht Zweifel darüber bestehen, ob die ermittelten Bakterien zugleich auch als Krankheitserreger in dem betreffenden Falle aufzufassen waren. Immerhin bleiben dann aber noch 467 verschiedene

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Stuhlproben, bei denen in keinem Falle Angehörige der Paratyphusgruppe nachgewiesen wurden.

Einen besonderen Wert haben dabei die Untersuchungen, die sich aus Anlaß der Epidemieen auf das Personal in den Metzgereibetrieben und die Umgebung der Erkrankten erstreckten. Gerade das Schlachterpersonal müßte doch eigentlich das Gros der Bacillenausscheider stellen, wenn die Anschauungen über die „Ubiquität" zu Recht beständen. Unter ihnen aber wurden bei den so zahlreichen Untersuchungen kein einziges Mal gesunde Träger gefunden.

b) Urin.

Bezüglich der Urinuntersuchungen kann ich mich kurz fassen. Es kamen 75mal Urinproben zur Untersuchung, unter denen in einem Falle Paratyphusbacillen (Paratyphus B) nachgewiesen wurden. Da dieser Fall sich als echte Paratyphusinfektion erwies, so bleiben noch 74 Urinproben, in denen die in Frage stehenden Bakterien nicht nachgewiesen werden konnten.

c) Blut.

Auch bei den Blutuntersuchungen genügt es, nur in Kürze die Resultate anzugeben. Es konnten insgesamt 221 Blutproben auf den Gehalt pathogener Bakterien untersucht werden. Nur in einer Blutprobe gelang auch kulturell der Nachweis von Paratyphusbakterien (Paratyphus B), zugleich aber wurde auch durch die Widalsche Reaktion die Anwesenheit spezifischer Reaktionsprodukte festgestellt. Aus 220 Blutproben konnten somit Paratyphusbakterien nicht gezüchtet werden.

d) Erbrochenes.

Schließlich gelangte noch 5mal „Erbrochenes" zur Untersuchung. In einem Falle konnten dabei Paratyphusbakterien (Paratyphus B) nachgewiesen werden. Ich habe diesen Fall bereits oben bei Besprechung des Falles II erwähnt; er lehrt uns wieder, auch Erbrochenes in gleicher Weise als infektiös anzusehen wie die übrigen Entleerungen der Kranken.

* * *

Bevor ich auf das weitere mir zur Verfügung stehende Material eingehe, gebe ich im folgenden eine Zusammenfassung der am Hygienischen Institut ausgeführten Untersuchungen.

Abgesehen von W. Frommes 200 Untersuchungen von Elbwasser wurde unter 707 verschiedenen Untersuchungen, die sich auf die Tier- und unbelebte Außenwelt erstreckten, sowie unter 799 Untersuchungen von Material, das von gesunden und kranken Menschen stammte, also insgesamt 1506 Untersuchungen, in 51 Fällen der Nachweis von Angehörigen der Paratyphusgruppe erbracht, d. h. in etwa 3,5 Proz. der Gesamtuntersuchungen; durchweg aber standen die positiven Befunde mit Erkrankungen in Beziehung.

B. Eigene Untersuchungen.

Bei der Wichtigkeit der in Rede stehenden Frage habe ich noch eine größere Zahl eigener Untersuchungen ausgeführt, um die erörterte Anschauung wenn möglich durch dies neue Material auf eine noch breitere und sichere Grundlage zu stellen. Ich unterwarf zu diesem Zwecke

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

meiner Prüfung eine stattliche Reihe von Schlachtprodukten, Tierfaeces und von Natureisproben, wie sie bei der Fischkonservierung Verwendung finden.

Die Bearbeitung ging im allgemeinen so vor sich, daß nach entsprechender geeigneter Vorbehandlung, die bei den einzelnen Abschnitten genauer angegeben ist, Aussaaten auf Endo- und Drigalski-Nährböden angelegt wurden. Nach 24-stündiger Bebrütung wurden sämtliche verdächtig erscheinende Kolonieen wieder auf Drigalski-Platten übergeimpft, mit dem Rest der verdächtigen Kolonieen die orientierende Agglutination vorgenommen und ein hängender Tropfen angelegt. Auch wenn keine Beeinflussung durch unsere hochwertigen Sera festzustellen war, so wurde der Stamm doch weiter verfolgt, bis die Frage seiner Zugehörigkeit zur Paratyphusgruppe (Paratyphus B) oder Enteritidis Gärtner in positivem oder negativem Sinne endgültig entschieden worden war.

Bei der Prüfung der verdächtigen Stämme habe ich mich im großen und ganzen an die Angaben gehalten, wie sie B. Fischer in seiner „Anleitung“ (26) gegeben hat und die ich in nachfolgender Zusammenstellung kurz anführe.

Prüfung der isolierten paratyphusverdächtigen Kolonieen:

a) im hängenden Tropfen in 0,85-proz. Kochsalzlösung auf Eigenbewegung sowie event. Pseudoagglutination (zugleich Kontrolle für b);
b) im hängenden Tropfen in einer Typhus-Paratyphus B- und Gärtner-Serumverdünnung 1 : 100 (orientierende Agglutination);
c) Anlegen von Schrägagarkulturen zur Ausführung der definitiven Agglutination;
d) nach Verimpfung in Neutralrot-Traubenzuckeragar auf Reduktion und Gasbildung;
e) nach Verimpfung auf Gelatine, Kartoffel und Milch auf das für Paratyphusbakterien charakteristische Verhalten.

Wie sich die Bakterien der Paratyphusgruppe im Vergleich zu Typhus auf den einzelnen Nährböden verhalten, will ich ebenfalls nach B. Fischers „Anleitung“ in folgender Tabelle veranschaulichen:

Nährböden	Bact. typhi	Bact. parat. B	Bact. enteritidis Gärtner	
			Typus Gärtner	Typus Känsche
Drigalski-Conradi-Agar	blau durchsichtig	wie Typhus		wie Typhus
	nach längerer als 24-stündiger Bebrütung			
	ohne Schleimwälle	bilden Schleimwälle		
Gelatine				
a) Schrägröhrchen	zarter Belag	dicke rahmige Massen allmählich auf den Boden des Gläschens rutschend		wie Coli
b) Platte	blattförmig, farblos, geadert	grobkörnig mit Radiärstreifen		wie Coli, blattförmig, körnig oder geadert
Kartoffel	feucht	weiß	schwer erkennbar	
Milch (Gerinnung)	—	—	—	—
			allmähliche Aufhellung	
Neutralrot-Traubenzuckeragar				
a) Reduktion	—	+	+	+
b) Gasbildung	—	+	+	+

Generated on 2019-09-14 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Besonders hinweisen möchte ich nochmals auf das von B. Fischer gekennzeichnete verschiedenartige Wachstum der Bakterien Paratyphus B und Gärtner gegenüber den übrigen Enteritidis-Bakterien auf dem Drigalski-Nährboden, so daß schon hierdurch eine Unterscheidung leicht möglich ist. Die Beobachtung der Bildung von Schleimwällen nach längerer als 24-stündiger Bebrütung hat mir schon öfters wertvolle Hinweise gegeben.

Erst auf Grund des Nachweises aller angegebenen Kulturmerkmale und einer typischen Beeinflussung durch unsere entsprechenden Sera halte ich es bei meinem bereits oben festgelegten Standpunkt für berechtigt, einen verdächtigen Stamm in eine der Gruppen der Paratyphusklasse bestimmt einzuordnen. Ich habe im allgemeinen gefunden, daß bei verdächtigen Stämmen neben dem Versagen der agglutinatorischen Prüfung auch stets das Fehlen irgendeines typischen kulturellen Merkmales zu beobachten war.

a) Gesunde Schlachttiere[1]).

Da die Bakterien der Paratyphusgruppe nach den Forschungen Uhlenhuths und seiner Mitarbeiter in erheblichem Grade durch das Tier verbreitet werden können, so habe ich meine Untersuchungen zunächst auf den Darminhalt von hiesigem Schlachtvieh gerichtet.

Es erscheint mir zweckmäßig, sich in das Gedächtnis zurückzurufen, bei welchen Arten gesunder Schlachttiere bisher überhaupt Bakterien gefunden wurden, die mit Sicherheit als zu den uns bekannten Paratyphusbakterien gerechnet werden mußten. Bei „gesunden" Schweinen wurden Schweinepestbacillen ja bereits von mehreren Autoren nachgewiesen; beim Rinde bisher nur in einem Falle (Eckert), ebenso beim Pferde (Tietze und Weichel). Bei gesunden Hammeln wurden bisher nur Bakterien festgestellt, die „nach ihren kulturell-biologischen Eigenschaften mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit der Gruppe der Bacillen der Hogcholeragruppe zugezählt werden können" (Andrejew). Legt man also bei der Prüfung dieser letzteren Stämme einen strengen Maßstab an, so ergibt sich eben, daß wir sie den uns bekannten Angehörigen der Paratyphusgruppe vorläufig noch nicht gleichstellen dürfen.

Als Material dienten mir Faeces von 200 frisch geschlachteten Tieren. Die Entnahme geschah bald nach dem Schlachten auf dem Hamburger Zentralviehhof. Mit einem Teil der entnommenen Proben wurde sofort nach Ankunft im Institut ein Galleröhrchen beschickt, das nach 24-stündiger Bebrütung zur Aussaat gelangte; der Rest wurde mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und auf Endo- und Drigalski-Platten ausgesät. Die weitere Bearbeitung ging dann so vor sich, wie ich es oben angegeben habe.

Die Proben verteilten sich auf:

101	Schweine
48	Rinder
41	Hammel
10	Kälber
insgesamt 200	Schlachttiere

Die Befunde von Andrejew kann ich nach meinen Untersuchungen nur bestätigen. Ich fand ebenfalls unter den untersuchten Hammelfaeces

1) Für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen bei diesen Untersuchungen bin ich den Herren Staatstierarzt Prof. Dr. Peters und Prof. Glage, Obertierarzt beim Hamburgischen Veterinärwesen, zu Dank verpflichtet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in etwa einem Fünftel der Fälle auf „Drigalski-Agar blaue Kolonieen“. Bei der weiteren Prüfung dieser Kolonieen mußte aber stets der Verdacht, daß es sich um uns bekannte Paratyphusbacillen handele, fallen gelassen werden. Desgleichen fand ich auch in einem großen Teil des übrigen Materials, besonders dem, das von Schweinen entnommen war, ebensolche auf „Drigalski blauwachsende Kolonieen“. Aber auch diese hielten einer genaueren Prüfung nicht stand. Bei der serologischen Untersuchung habe ich keinen Stamm gefunden, der gegen unsere Sera auch nur die geringste Beeinflussung gezeigt hätte.

Das Resultat meiner Untersuchungen, die sich auf die genannten 200 Proben Darminhalt erstrecken, kann ich daher nur dahin zusammenfassen, daß es mir nicht gelungen ist, auch nur einen Stamm aufzufinden, den ich mit einem der bekannten als menschenpathogen zu betrachtenden Vertreter der Paratyphusgruppe hätte identifizieren können.

b) Schlachtprodukte.

Uhlenhuth und seine Mitarbeiter hatten echte Schweinepestbacillen — also Bakterien, die von Paratyphusbacillen durch nichts zu unterscheiden sind — nicht nur im Kot von 8,4 Proz. der von ihnen untersuchten „gesunden“ Schweine nachgewiesen, sondern es wird auch über gelegentliche positive Befunde der genannten Bakterien in Schlachtprodukten berichtet. Wir brauchen uns nur die Art der Gewinnung und Aufbewahrung, namentlich der Würste, vor Augen zu führen, um die Ueberzeugung zu gewinnen, daß in der Tat das Wurstfleisch in manchen Fällen in mehr oder minder wirksame Berührung mit dem Inhalt des Darmes gelangen kann.

Meine völlig negativ verlaufenen Untersuchungen von Tierfaeces machten mir es doppelt interessant, nun auch meinerseits Schlachtprodukte einer Nachprüfung auf ihren etwaigen Gehalt an Paratyphuskeimen zu unterziehen.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 150 Wurstproben, die aus den verschiedensten Schlachterläden Hamburgs stammten. Es kamen fast sämtliche im Verkauf befindlichen Wurstsorten zur Untersuchung. Die Verarbeitung geschah sofort nach dem Einkauf. Irgendwelche Merkmale, die die Genußtauglichkeit der einzelnen Würste hätten in Frage stellen können, wurden nicht wahrgenommen.

Bezüglich der Art der Verarbeitung der Wurstproben habe ich mich an eine Methode gehalten, die sich in Anlehnung an das Rommelersche Anreicherungsverfahren bei früheren im Korpslaboratorium des VIII. Armeekorps vorgenommenen umfangreichen Untersuchungen als zweckmäßig erwiesen hatte. Nach O. Schade (27) vermag Papain in 0,15- bis 0,2-proz. alkalischer (Kali-)Lösung bei 50° in wenigen Stunden das 70—85-fache seines Gewichtes von Fleisch aufzulösen, während es im Gegensatz zu Pepsin in salzsaurer Lösung nicht so wirksam ist. Zu 20 g zerkleinerter Wurst wurde in einem Erlenmeyerschen Kölbchen 1 g Papain, gelöst in 0,15-proz. Kalilauge, hinzugesetzt, so daß nur das 20-fache statt etwa 75-fache an Fleisch der Verdauung unterworfen wurde. Außerdem fügten wir noch ca. 10 ccm Bouillon hinzu. Die so verarbeiteten Wurstsorten blieben dann 48 Stunden bei 37° und wurden, da nach diesem Zeitpunkt eine intensive Verflüssigung der Proben eingetreten war, zur Aussaat gebracht. Auf diese Art mußte, wie durch Kontroll-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

versuche festgestellt, eine erhebliche Anreicherung etwaiger Paratyphusbakterien zustande kommen.

Neben dem auf diese Methode verarbeiteten Wurstmaterial brachte ich noch von jeder Sorte einige kleine Stückchen in ein Galleröhrchen, das nach 24- und 48-stündiger Bebrütung bei 37° zur Aussaat gelangte.

Unter den von mir in dieser Weise untersuchten 150 Wurstproben gelang es mir nicht, auch nur einmal Paratyphuskeime nachzuweisen. Dabei stammten die einzelnen Wurstsorten aus durchaus nicht immer sehr sauberen Schlachtereibetrieben.

Auf Grund sämtlicher bisheriger Ergebnisse halte ich es darum nicht für berechtigt, die Schlachtereien als „Lieblingsstätten für die Enteritidis-Bacillen“ zu bezeichnen.

c) Natureis.

Bei der wichtigen Rolle, die Fischfang und Fischhandel im Erwerbsleben Hamburgs spielen, habe ich es für wünschenswert gehalten, die Angaben Conradis und Rommelers über das Vorkommen von Paratyphusbacillen in dem während des Transportes der Fische zur Konservierung verwendeten Eis einer Nachprüfung zu unterziehen. Denn sollten sich ihre Befunde bestätigen lassen, so müßten sie uns zwingen, beizeiten prophylaktische Maßnahmen zu ergreifen, ehe durch Schädigungen der Volksgesundheit der Ruf der Hamburger Hochseefischerei leiden oder sich ihr, aus Furcht vor Erkrankungen, die Absatzgebiete verschließen würden.

Conradi und Rommeler sind bis jetzt noch die einzigen gewesen, die den Nachweis von Paratyphusbacillen im Transporteis bei Fischsendungen erbracht haben.

Das zur Untersuchung gelangende Eis wurde stets sachgemäß an Ort und Stelle entnommen und in sterilen Gefäßen zum Institut transportiert, so daß eine Infizierung durch die Hand eines Dritten ausgeschlossen werden konnte. Bei der Verarbeitung habe ich mich genau an die Methode gehalten, wie sie Conradi (28) ausführlich beschrieben hat. Neben den direkten Aussaaten auf Endo- und Drigalski-Platten habe ich noch von jeder Eisprobe 3 Galleröhrchen mit je 1 ccm Schmelzwasser von den einzelnen Eisstückchen beschickt, die dann nach 24-stündiger Bebrütung zur weiteren Bearbeitung kamen.

Meine Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf Eisproben, die in der Umgebung Hamburgs aus Elbe, Alster, Bille und dem sogenannten Stadtgraben entnommen waren. Von diesen untersuchte ich insgesamt 25 Proben, die auch in Uebereinstimmung mit den bereits oben erwähnten 200 Elbwasseruntersuchungen W. Frommes negativ verliefen.

Dann ging ich dazu über, Eis zu untersuchen, das zur Konservierung von Fischen während des Transportes über See benutzt war. Bei Ankunft eines Fischtransportdampfers wurden sofort Proben entnommen, um auch hier zu verhindern, daß das Eis erst durch mehrere Hände ginge. Zugleich ließ ich jedesmal feststellen, aus welchen Gegenden das Eis herstammte. In der Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich um Sendungen aus Norwegen, einige wenige kamen aus Holland. Von den auf diese Art gewonnenen Eissorten wurden ebenfalls 25 Proben untersucht, aber auch wiederum ohne ein positives Resultat zu ergeben.

Des weiteren ließ ich dann 25 Eisproben aus den Fischhallen auch St. Pauli entnehmen. Bei diesem, in großen Bottichen befindlichen Eis, auf dem die Fische lagern, waren soviel Möglichkeiten einer nachträg-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lichen Infizierung durch Menschenhand gegeben, daß hier ein positiver Befund nicht wundergenommen hätte. Aber auch dieses Mal fielen die Untersuchungen der 25 Proben durchgängig negativ aus.

Schließlich unterzog ich noch 25 Proben einer Untersuchung, die aus den verschiedensten Fischhandlungen der Stadt beschafft wurden; hierbei wählte ich nicht gerade die saubersten Betriebe aus und ich hatte daher Befunde von Paratyphusbacillen als sehr wohl möglich erwartet. Selbst unter diesen ungünstigen Bedingungen vermochte ich auch in diesen 25 Proben nicht den Nachweis von Bakterien der Paratyphusgruppe zu erbringen.

Es ist mir somit durch eine genaue Untersuchung von insgesamt 100 Eisproben, von denen 75 bei der Konservierung von Fischen bereits Verwendung gefunden hatten, nicht möglich gewesen, mich von der Behauptung zu überzeugen, daß im Natureise Paratyphusbacillen als ein häufiger vorkommender Befund zu betrachten seien.

Einen Punkt will ich noch erwähnen, der mir bei meinen Untersuchungen auffiel. Im allgemeinen erhielt ich bei den direkten Aussaaten nur ganz geringes Wachstum, und zwar dann gewöhnlich nur auf den Platten, die mit dem Schmelzwasser beschickt waren, das von den Randpartieen der großen Eisklumpen herrührte. Die Platten, auf denen ich die aus dem Innern gewonnenen Eisstückchen zur Aussaat brachte, blieben meistens steril. Das gleiche Verhalten fand ich auch in den meisten Fällen bei der Anreicherung bestätigt. Im Gegensatz dazu hatte Conradi bei seinen Arbeiten einen größeren Keimreichtum der mittleren Eisschichten beobachtet.

Um zu einer Erklärung der Ursachen der verschiedenen Resultate zu gelangen, die Rommeler und ich bei unserem Material erhielten, glaube ich annehmen zu dürfen, daß die Infizierung der fraglichen Eisproben doch erst im „Seuchengebiet" und nicht bereits an dem Ort der Gewinnung des Eises eingetreten ist, zumal da Rommeler gar keine Angaben macht, aus welchen Teilen der Eisproben ihm der Nachweis der Paratyphusbacillen gelungen ist. Selbstverständlich ist es gar nicht von der Hand zu weisen, daß wir in geeigneten Fällen Paratyphusbacillen im Eise finden können. Aber dann werden wir sie doch, vorausgesetzt, daß das Eis nicht aus verseuchten Gewässern gewonnen wurde, nur an der Außenfläche nachweisen, und in solchen Fällen dürfte auch die Quelle der Infizierung nicht allzu weit zu suchen sein: der Mensch, durch dessen Hände das Eis gegangen ist.

Einem absoluten Verbot der Verwendung von Natureis bei der Versendung von Fischen steht Rommeler zwar ablehnend gegenüber. Aber wie soll man sich die Durchführung einer Forderung, „daß das Natureis nur aus einwandfreier infektionsunverdächtiger Bezugsquelle" stammen soll, denken, wenn er den Standpunkt vertritt, daß die Angehörigen der Paratyphusgruppe „ubiquitär" seien und in einer sehr großen Zahl der Fälle ein Dasein als Saprophyten führten?

Das Ergebnis meiner eigenen Untersuchungen ist demnach folgendes:
Unter 100 Proben Natureis
150 Wurstproben
200 Proben Darminhalt

insgesamt 450 verschiedenen Untersuchungsmaterialien gelang es mir nicht, Bakterien nachzuweisen, die sowohl

Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

kulturell wie serologisch den bisher bekannten Angehörigen der Paratyphusgruppe glichen.

C. Material der bakteriologischen Untersuchungsstelle VIII. Armeekorps (Coblenz)[1].

Von Interesse mußte es nun sein, dieses im Hamburger Hygienischen Institut gewonnene Ergebnis mit einem solchen zu vergleichen, das in irgendeiner anderen Gegend des Reiches auf Grund ähnlicher Unterlagen erzielt war. Hierzu wählte ich das an der bakteriologischen Untersuchungsstelle VIII. Armeekorps in den Jahren 1906—1909 zur Untersuchung gelangte Material. In erster Linie wurde ich zu dieser Wahl durch die günstigen regionären Verhältnisse veranlaßt, wie sie gerade das genannte Korps für die Zwecke meiner Arbeit bietet. Das VIII. Armeekorps umfaßt nämlich einen Bereich, der neben den Garnisonen Coblenz, Köln, Aachen und Trier (abgesehen von einigen kleineren) diejenigen des Saargebietes (Saarbrücken und Saarlouis) in sich einschließt. Es erstreckt sich also ungefähr in einer großen Kreisfläche über die Eifel, einen Teil des Hunsrücks und einen Teil der Saargegend, die für uns in diesem Falle von besonderer Wichtigkeit ist. Ein weiterer mich bestimmender Grund war der Umstand, daß ich selbst einen großen Teil dieser Untersuchungen mit bearbeitet hatte. Es war mir daher ein leichtes, an Hand der Akten eine objektive Darstellung der zur Beurteilung der Befunde notwendigen Tatsachen zu geben.

Das Material ist, wie es durch die militärischen Verhältnisse bedingt wird, ein im großen und ganzen übereinstimmendes, was sowohl Art wie Anzahl der zur Untersuchung gelangten Proben betrifft. Da außerdem sämtliche Untersuchungen an einer Zentrale ausgeführt wurden, so war eine in allen Fällen gleichmäßige Beurteilung gesichert.

Unter diesen Umständen muß eine vergleichende Aufstellung der Resultate, die aus ganz verschiedenen Garnisonen erhalten wurden, zu gewissen Schlüssen führen, die als beweisgültig betrachtet werden können. Auf der einen Seite haben wir die Garnisonen der Saargegend, ihnen gegenüber andere, aus denen bisher über eine weitere Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe nichts bekannt war. Wir können also erwarten, durch einen Vergleich aneinandergrenzender Gebiete einen Ueberblick über die Verbreitung der genannten Bakterien zu erhalten. Des weiteren konnte sich dann auch ergeben, ob das Saargebiet tatsächlich mit Paratyphusbakterien „verseucht“ war.

Vorkommen der Bakterien der Paratyphusgruppe im Menschen und in Nahrungsmitteln.

I. Im Menschen.

a) Garnisonen außerhalb des Saargebietes.

Bei der größeren Zahl dieser Garnisonen genügt es, wenn ich kurze Zahlenübersichten gebe, da die Fälle an sich keine Besonderheiten boten.

An Untersuchungsmaterial ging aus Köln ein — ich schließe dabei die in der Nähe liegenden Garnisonen Deutz, Schießplatz Wahn und Bonn mit ein —:

1) Es möge mir gestattet sein, an dieser Stelle dem Königl. Korpsarzt VIII. Armeekorps, Herrn Generalarzt Dr. Hünermann, für die gütige Erlaubnis zur Veröffentlichung dieses Materials, sowie Herrn Stabsarzt Dr. Schumacher, Vorstand der bakteriologischen Untersuchungsstelle, für die liebenswürdige Unterstützung meinen gehorsamsten Dank auszusprechen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jahr	Stuhl	Urin
1906	58	32
1907	88	84
1908	60	60
1909	30	30
Summe	236	206
Positive Befunde (Erkrankungen)	2	1
Negative Befunde	234	205

Es konnte somit unter 234 Stuhl- und 205 Urinproben eine „alimentäre Ausscheidung" von Paratyphusbacillen nicht festgestellt werden. Bei diesen Untersuchungen ist, wie auch in den späteren Fällen, stets zu berücksichtigen, daß sich an das Vorkommen von Erkrankungsfällen weitgreifende Untersuchungen anschlossen, die auch im allgemeinen in den in die Höhe schnellenden Untersuchungsziffern zum Ausdruck kommen.

Bei der Garnison Trier muß man daran denken, daß sie in allernächster Nähe des Saargebietes gelegen ist, und daher eine weitere Verbreitung von Paratyphusbacillen vielleicht festzustellen wäre. Aus dem mir zur Verfügung stehenden Material läßt sich dieses aber nicht entnehmen.

Es gingen zur Untersuchung ein:

Jahr	Blut	Stuhl	Urin
1906	2	69	37
1907	20	33	30
1908/09	—	7	3
Summe	22	109	100
Positive Befunde (Erkrankungen)	2	2	—
Negative Befunde	20	107	100

Unter den Zahlenangaben aus der Garnison Aachen ist zugleich das von der Unteroffizierschule Jülich, sowie von dem Truppenübungsplatz Elsenborn eingegangene Material mit einbegriffen. Es ist im ganzen außerordentlich wenig und spricht dafür, eine wie geringe Rolle paratyphusähnliche Erkrankungen im Gebiete der erwähnten Garnisonen spielen müssen. Nur im Jahre 1908 erreichten die Untersuchungen eine bedeutendere Höhe aus Anlaß eines in Jülich vorgekommenem Paratyphusfalles (Widalsche Reaktion positiv).

Jahr	Stuhl	Urin
1906/07	24	11
1908	70	68
1909	30	30
Summe	124	109
Positive Befunde (Erkrankungen)	1	—
Negative Befunde	123	109

Ich komme nun zur Besprechung des aus Coblenz-Ehrenbreitstein selbst zur Untersuchung eingegangenen Materials. Die ersten

Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Jahre brachten auch hier nur wenige positive Ergebnisse, obwohl gerade für diese Garnison mehrere, die Feststellung positiver Befunde begünstigende Umstände vorlagen.

Coblenz ist der Sitz der Untersuchungsstelle: das Material ist also nicht erst einem längeren Transport unterworfen, durch den pathogene Bakterien in ihrem Wachstumsvermögen geschädigt oder durch Begleitbakterien völlig überwuchert werden können. Da sich zudem die Untersuchungsstelle im Lazarett befindet, so dürfte es wohl hauptsächlich diesem Umstande zu verdanken sein, daß wir von hier in derselben Zeit bedeutend mehr Material zur Bearbeitung erhielten als von anderen Garnisonen, besonders auch von solchen Fällen, in denen man anderwärts vielleicht etwas abgewartet hätte, bis das klinische Bild mehr den Verdacht einer paratyphösen Erkrankung aufdrängte. Die Bedingungen waren also sicher die denkbar günstigsten und in einem Falle ist dies auch unzweifelhaft zutage getreten.

Es gingen in den einzelnen Jahren an Material ein:

Jahr	Blut	Stuhl	Urin
1906	9	263	128
1907	4	187	127
1908[1]) (Januar—Mai)	6	26	28
Summe	19	476	283
Positive Befunde (Erkrankungen)	1	2	—
Negative Befunde	18	474	283

Die positiven Blut- und Stuhlbefunde betreffen ein und dieselbe Person, bei der auch spezifische Agglutinine nachgewiesen werden konnten.

Das Jahr 1909 brachte gleichfalls eine beträchtliche Anzahl von Untersuchungen, die dieses Mal durch mehrere Paratyphuserkrankungen veranlaßt waren.

1) Anmerkung. Unter den im Jahre 1908 ausgeführten Untersuchungen habe ich nur das in den Monaten Januar—Mai eingegangene Material berücksichtigt. Im Mai des genannten Jahres brach nämlich in Ehrenbreitstein eine Typhusepidemie mit über 70 Erkrankungsfällen aus. Ich habe nun die bis zum Ende des Jahres eingegangenen Untersuchungsproben nicht mitberechnet, da es sich fast durchgängig nur um typhusverdächtiges Material handelte, es aber gerade bei den auf einen kurzen Zeitraum zusammengedrängten Massenuntersuchungen sehr leicht möglich war, daß einige Paratyphuskolonieen der Auffindung entgangen waren. Sehr schwerwiegende Gründe sprechen allerdings nicht dafür, da wir auch unter der großen Zahl der überhaupt negativen Befunde nie Paratyphusbakterien festgestellt haben. Des Interesses halber will ich in Kürze die Zahlen der im Laufe der Typhusepidemien ausgeführten Untersuchungen angeben.

	Blut	Stuhl	Urin
Ueberhaupt	165	665	665
Positiv (Typhus)	54	26	1
Negativ (auch für Paratyphus)	111	639	664

Deutlich tritt auch hier der Unterschied in den Ergebnissen hervor, die durch die Untersuchung des Blutes gegenüber der der Stühle erzielt wurden. Während unter etwa 70 Fällen in noch nicht der Hälfte — 26 mal — Typhusbacillen im Stuhl nachgewiesen werden konnten, gelang der kulturelle Nachweis aus dem Blut in 54 Fällen. Die Vorzüge der Blutuntersuchung sind so allgemein anerkannt, daß es unnötig ist, hierauf noch weiter einzugehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es gingen insgesamt zur Untersuchung ein:

	Blut	Stuhl	Urin
Ueberhaupt	23	445	421
Positiv (Paratyphus)	1	16	1
Negativ	22	429	420

Von diesen insgesamt 18 positiven Befunden muß ich auf 2 Fälle genauer eingehen; und zwar betrifft der erste Fall einen Pionier S., bei dem Paratyphusbacillen im Blut nachgewiesen wurden, der zweite Fall einen Musketier L., bei dem aus dem Stuhl die gleiche Bakterienart gezüchtet wurde.

Die übrigen 15 positiven Befunde von Paratyphusbacillen im Stuhl sowie der eine positive Befund im Urin boten keine Besonderheiten. Es handelte sich in diesen Fällen teils um sichere Paratyphuserkrankungen, teils um mehrmalige Befunde bei den ersterwähnten Leuten.

Der Fall, der den Pionier S. betraf, mußte damals gerade in seinem Anfangsstadium besonderes Interesse erregen, zu einer Zeit als die Untersuchungen Hübeners und Conradis in weiteren Kreisen bekannt geworden waren, und sich die Folgen der Schlüsse, die aus ihren Befunden gezogen wurden, bemerkbar zu machen begannen.

Der Pionier S. war im August 1909 unter den Erscheinungen einer schweren Allgemeininfektion in das Lazarett aufgenommen worden. Das Krankheitsbild ließ zunächst nicht an eine durch Paratyphusbacillen hervorgerufene Erkrankung denken; es herrschten vielmehr Symptome vor, die den Verdacht einer Appendicitis erwecken konnten, so daß der geäußerte Verdacht einer Paratyphuserkrankung abgelehnt wurde. In dieser Lage wäre nun eigentlich die Bakteriologie berufen gewesen, sehr rasch Klarheit in das Dunkel zu bringen. Sie lieferte allerdings auch innerhalb kurzer Zeit einen Befund, der sonst über alle Zweifel hinweggeholfen hätte — ich konnte aus dem Blute Paratyphusbacillen (Typus B) in Reinkultur züchten — hätte man nicht, wie bereits oben angedeutet, unter dem Eindruck der Arbeiten Hübeners und Conradis gestanden. Die Ansicht, daß es sich nicht um eine Paratyphuserkrankung handele trotz des positiven Blutbefundes, wurde allerdings, wie ich schon betonte, durch das klinische Bild in erheblichem Maße gestützt.

Nach 10 Tagen wurden im Blute des S. auch spezifische Reaktionsprodukte nachgewiesen und so die Diagnose „Paratyphus“ bestätigt. Der weitere Verlauf war ein außerordentlich schwerer und langdauernder. Noch im Januar 1910 konnten bei S. im Stuhl massenhaft Paratyphusbacillen nachgewiesen werden. Ich bezweifele auf Grund des ganzen Krankheitsverlaufes nicht, daß S. chronischer Bacillenausscheider geblieben ist. Daß er auch später noch als äußerst gefährlich für seine Umgebung zu betrachten ist, dürfte wohl nicht zu bezweifeln sein.

Ich habe diesen Fall deshalb ausführlicher besprochen, um vor allzu weitgehenden Schlüssen, wie sie sich bereits gezeigt haben, zu warnen; auch König hat schon auf diese Tatsache aufmerksam gemacht. Des weiteren führt uns gerade dieser Fall mit seinem unklaren Beginn die zwingende Notwendigkeit vor Augen, daß wir uns bei jedem Befund von Paratyphusbacillen im Blut so verhalten müssen, als hätten wir es mit einer echten Paratyphuserkrankung zu tun, wenigstens so lange, bis das klinische Bild eine andere Deutung zuläßt.

Der zweite Fall, der vielleicht als ein Beitrag zu der Conradischen Lehre betrachtet werden könnte, betrifft den oben genannten Musketier L., der wegen Icterus auf Grund eines Duodenalkatarrhs in das Lazarett aufgenommen wurde. Nach den klinischen Erscheinungen bestand kein Verdacht auf eine Paratyphuserkrankung; auch mehrmalige Blut- und Stuhluntersuchungen hatten keinen diesbezüglichen Befund ergeben. Eines Tages wurden nun Paratyphusbacillen (Typus B) im Stuhl — allerdings nur in geringer Menge — festgestellt. Zu gleicher Zeit setzte auffallenderweise auch die Besserung ein, ein Punkt, der mir für die Beurteilung des ganzen Falles sehr wichtig erscheint.

Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Naturgemäß entstand die Frage, ob man es hier mit einer tatsächlichen Paratyphuserkrankung oder mit „alimentärer Bacillenausscheidung" zu tun hatte. Spezifische Reaktionsprodukte, die ja die Frage sofort mit Sicherheit hätten beantworten lassen, waren nicht nachweisbar.

Zieht man die von Conradi zur Beurteilung der alimentären Ausscheidung angegebenen Punkte heran, so könnte allerdings kein besonderer Zweifel mehr bestehen: L. hatte nicht mit Paratyphuskranken zusammengelegen, er schied nur einmal, und zwar in ganz geringer Zahl, Paratyphusbakterien aus, die Widalsche Reaktion blieb negativ. Daß er aber selbst nicht erkrankt gewesen, läßt sich doch eigentlich nicht behaupten. Der Paratyphus verläuft ähnlich wie der Typhus unter so mannigfachen Bildern, daß es gerade in diesen zweifelhaften Fällen unmöglich sein wird, aus dem klinischen Bilde allein eine sichere Diagnose zu stellen.

Ich selbst möchte trotz der angegebenen Punkte, auch trotz des Fehlens der Widalschen Reaktion, eher der Annahme zuneigen, daß es sich bei L. um eine leichte Paratyphuserkrankung gehandelt hat. Gerade der Umstand, daß zugleich mit dem Nachweis der Paratyphusbacillen klinisch die Besserung einsetzte, legte die Vermutung nahe, daß die Bacillen bisher in den Galle ausführenden Wegen zurückgehalten waren und nun bei Schwinden der Entzündungserscheinungen ausgeschieden werden konnten. Auch die Tatsache, daß bei sämtlichen Kameraden L.s, die mit ihm die gleichen Mahlzeiten erhalten hatten, keine Paratyphusbacillen nachgewiesen werden konnten, spricht nicht dafür, daß es sich um eine alimentäre Ausscheidung gehandelt hat. Dann müßte man schon annehmen, daß L. allein das mit den Paratyphusbacillen infizierte Nahrungsmittel erhalten hätte.

b) Garnisonen des Saargebietes.

Unsere bisherigen Untersuchungen konnten uns keinen einzigen sicheren Fall nachweisen, in dem wir mit voller Berechtigung von einem saprophytischen Vorkommen der Bakterien der Paratyphusgruppe hätten sprechen dürfen. Meine weiteren Erhebungen bezweckten nun, darüber Klarheit zu schaffen, ob die von Conradi angegebenen Befunde auch unter der militärischen Bevölkerung der beiden Garnisonen Saarbrücken und Saarlouis ihre Bestätigung fänden, so daß diese beiden dann einen ausgesprochenen Gegensatz zu den übrigen von mir besprochenen Gegenden bilden würden.

Ueber Saarbrücken vermag ich allerdings auf Grund des nur geringen, mir zur Verfügung stehenden Untersuchungsmaterials kein abschließendes Urteil abzugeben. Ich möchte jedoch glauben, daß man bei Massenuntersuchungen dieselben Ergebnisse erhalten würde, wie sie für Saarlouis nachgewiesen wurden.

Es gingen aus Saarbrücken im ganzen zur Untersuchung ein:

	Blut	Stuhl	Urin
Ueberhaupt	12	167	52
Positive Befunde (Erkrankungen)	—	2	—
Negative Befunde	12	165	52

Anders dagegen lagen die Verhältnisse in Saarlouis. Allerdings gingen auch von hier in den ersten Jahren nicht sehr erhebliche Mengen Untersuchungsmaterial ein. Es wurden untersucht:

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jahr	Stuhl	Urin
1906	210	209
1907	10	14
1908	35	33
Summe	255	256
Positiv	—	—
Negativ	255	256

Diese Zahlen würden zunächst eher gegen eine erhebliche Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe in dem Saargebiet sprechen. Doch das Verhältnis sollte sich im folgenden Jahre erheblich ändern.

In der ersten Hälfte des Jahres 1909 ging kein Material ein. Im Monat August brach aber bei dem Infanterieregiment No. 30 (in Saarlouis) eine Paratyphusepidemie aus. Im Laufe der aus diesem Anlaß unternommenen umfangreichen Untersuchungen wurden verschiedene Feststellungen erhoben, die gerade bezüglich der meiner Arbeit zugrunde liegenden Gesichtspunkte als wertvolle Beiträge zu betrachten sind. Ich will deshalb an Hand der mir zur Verfügung gestellten Akten auf einige Punkte, die während der Epidemie besonders in die Erscheinung traten, ausführlicher eingehen.

Nachdem bereits am 13. Juli und 18. August je ein Mann des Regiments No. 30 dem Lazarett wegen Erkrankung an Paratyphus zugegangen war, traten plötzlich vom 23. August an gehäufte Erkrankungen derselben Art auf. Bei sämtlichen zunächst in das Lazarett aufgenommenen Mannschaften wurde auch durch die bakteriologische Untersuchung die Diagnose Paratyphus bestätigt. Bei den alsbald eingeleiteten Untersuchungen der scheinbar nicht erkrankten Mannschaften konnte noch eine große Anzahl Paratyphusbacillenausscheider aufgefunden werden. Eine große Anzahl dieser Untersuchungen wurden in der Untersuchungsanstalt Saarlouis ausgeführt. Die Gesamtzahl der während der Dauer der Epidemie überhaupt in das Lazarett aufgenommenen und somit als Paratyphuskranke betrachteten betrug 53.

Die angestellten Erhebungen ergaben bald, daß sich die Erkrankungen nur auf das I. und III. Bataillon des Regiments erstreckten, wobei das I. Bataillon hauptsächlich betroffen war; das II. Bataillon dagegen war von Erkrankungen völlig verschont geblieben. Dieser Umstand gab naturgemäß bei den Nachforschungen zur Aufklärung der Ursachen der Epidemie einen beachtenswerten Hinweis. Es konnten sofort alle Punkte, die für sämtliche Bataillone in gleicher Weise in Betracht kamen, als Ursache ausgeschaltet werden, d. h. also Wasser, Milch, Kontaktinfektion durch die Zivilbevölkerung usw. Die weiteren Untersuchungen führten dann dazu, Wurst, und zwar Schwartenmagen, mit großer Wahrscheinlichkeit als Infektionsquelle anzunehmen. Einmal waren sowohl sämtliche Unteroffiziere wie die Mannschaften des II. Bataillons, an die von dem beschuldigten Schwartenmagen nichts verabreicht worden war, gesund geblieben. Dann aber war diese Wurst als „schlecht aussehend“ und „zerfließend“ aufgefallen, allerdings nur beim I. Bataillon, während beim III. Bataillon die Wurst völlig „einwandfrei“ erschien.

Da gerade das I. Bataillon mit 39 Erkrankungen (auf Grund von Bacillenbefunden) gegenüber 10 Erkrankungen des III. Bataillons viel umfangreicher betroffen wurde, außerdem die Erkrankungen bei dem letzteren in milderem Grade auftraten, so müssen wir annehmen, daß in dem beim III. Bataillon verabreichten Schwartenmagen die Paratyphusbacillen nur in geringer Menge enthalten waren, in dem beim I. Bataillon verabreichten, wie es scheint von der heißen Jahreszeit etwas beeinflußten Teil dagegen eine gewisse Anreicherung mit Toxinbildung erfahren hatten.

Auffallend mußte zunächst sein, daß sich bei dem I. Bataillon unter ungefähr 400 Mannschaften nur 39 Erkrankte, beim III. Bataillon unter ebensoviel Leuten nur 10 Erkrankte befunden haben sollten; denn bei einer tatsächlichen vorliegenden Kücheninfektion hätten doch viel mehr Mannschaften ergriffen werden müssen. Bald aber gewann man durch die systematischen bakteriologischen Untersuchungen andere Zahlenverhältnisse und man konnte sich der Erkenntnis nicht verschließen, daß die als krank Erkannten nur einen ganz geringen Bruchteil der wirklich infizierten Mannschaften ausgemacht hatten. Es wurden nämlich unter 849 untersuchten Mannschaften 204 herausgefunden, die durch positiven Ausfall der Widalschen Reaktion (1 : 100) wahrscheinlich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

machten, daß auch sie eine, wenn auch leichtere Paratyphuserkrankung überstanden hatten. Von diesen 204 Leuten gehörten dem I. Bataillon allein 157 an! Es war also über die Hälfte von ihnen erkrankt gewesen.

Bedeutend geringer war dagegen die Zahl derer, die als Bacillenträger aufgefunden wurden; hierbei sind die bereits erwähnten 53 in das Lazarett aufgenommenen Leute nicht eingeschlossen. Unter 675 Mannschaften wurden 14 festgestellt, die Paratyphusbacillen ausschieden. Von diesen konnte einer als Bacillenausscheider im Sinne der Conradischen „alimentären Bacillenausscheidung" angesehen werden, da er in gar keinem Zusammenhang mit der Epidemie stand, gesund war und blieb und nur einmal Bacillen in geringer Menge ausschied. Die übrigen 13 bacillär infizierten Leute müssen aus epidemiologischen Gründen mit zur Epidemie gerechnet werden und dürfen daher nicht als „harmlose" Bacillenausscheider betrachtet werden.

Unter den untersuchten Zivilpersonen (Schlachterpersonal, Kartoffelschälfrauen usw.) konnten weder Bacillenträger aufgefunden noch bei ihnen Erscheinungen überstandener Erkrankungen festgestellt werden. Diese Tatsache ist bezüglich der Klärung der Frage, auf welchem Wege die Wurst mit den Paratyphusbacillen infiziert worden ist, von Wichtigkeit.

Nachfolgend gebe ich in mehreren Zusammenstellungen nochmals eine Uebersicht der bei der Untersuchung sämtlicher Mannschaften usw. gewonnenen Resultate:

Verteilung der Befunde auf die beiden Bataillone.

Bataillon	Zahl der Untersuch.	Davon mit Bac.-Bef.	Davon mit pos. Wid.	Summe der Erkrankten
I.	340	39	157	196
III.	334	10	31	41
I. u. III.	674	49	188	237

Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen bei den scheinbar gesunden Mannschaften.

Art des Personals	1 Unteroffiziere	2 Mannschaften	3 Zivilpersonen Männer	4 Zivilpersonen Frauen	5 Zivilpersonen Kinder	6 Summe	positive Ergebn.
a) Bacillenbefunde:							
a) Küchenpersonal	5 (1)	22	—	1	—	28	1
b) Kantinenpersonal	—	—	9	11	9	29	—
c) Ansteckungsverdächtige Mannschaften	—	217	—	—	—	217	6
d) Klinisch gesunde Leute	82	319	—	—	—	401	7
e) Kartoffelschälfrauen	—	—	—	9	—	9	—
Summe	87	558	9	21	9	684	14
b) Widalsche Reaktion:							
a) Küchenpersonal						28	—
b) Kantinenpersonal						29	—
c) Ansteckungsverdächtige Mannschaften						244	106
d) Klinisch gesunde Leute						605	98
e) Kartoffelschälfrauen						9	—
Summe						915	204

Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Das Ergebnis dieser Untersuchungen war demnach, daß sich beim Regiment No. 30 eine große Verbreitung von Paratyphusbacillen feststellen ließ, aber, worauf ein besonderer Nachdruck zu legen ist, in Verbindung mit einer Epidemie. Im Anschluß an diese Epidemie wurden dann bei dem in derselben Garnison liegenden Feldartillerieregiment No. 8 ebenfalls umfangreiche Untersuchungen vorgenommen. Bei diesem Regiment waren in der oben angegebenen Zeit keine klinisch verdächtigen Erkrankungen aufgetreten, so daß man also etwaige Bacillenausscheider nach Paratyphuserkrankungen nicht zu erwarten hatte.

Zunächst wurden 25 Mannschaften untersucht, die während der Epidemiezeit als Wachtkommando in Saarlouis zurückgeblieben waren, bei denen somit die Möglichkeit einer Aufnahme von Paratyphusbacillen immerhin gegeben war; Stuhl- und Urinuntersuchungen fielen jedoch negativ aus. Nach weiteren umfänglichen Untersuchungen von Stichproben (15 Mann pro Batterie) wurden die Untersuchungen bald auf das ganze Regiment ausgedehnt. Veranlassung dazu gaben positive Befunde von Paratyphusbacillen.

Untersucht wurden von Mannschaften insgesamt 466, außer diesen noch 6 Frauen, die als Köchinnen oder Kartoffelschälfrauen beschäftigt waren, so daß die Summe der Untersuchungen 472 betrug. Die Untersuchungen erstreckten sich auf Blut, Stuhl und Urin. Sämtliche Blut- und Urinuntersuchungen verliefen negativ, dagegen wurden unter den 472 Stuhlproben in 9 Fällen Paratyphusbacillen (Typus B) gefunden. Die Widalsche Reaktion war bei diesen 9 ebenfalls negativ. Die Bacillen fanden sich nur in spärlicher Anzahl; in späteren Untersuchungen wurden sie nicht wieder aufgefunden.

Die Leute verteilten sich auf 3 verschiedene Batterien. Außerdem lagen sie auf verschiedenen Stuben, so daß die Annahme einer Kontaktübertragung wenig Wahrscheinlichkeit hat.

Auch die Annahme, daß es sich um Leute handele, die zur Zeit der Epidemie die Keime aufgenommen hätten, konnte für 4 ohne weiteres ausgeschlossen werden, da es sich um Rekruten handelte, also Leute, die erst im Oktober eingestellt waren, zu einer Zeit, als die Epidemie bereits erloschen war. Wir können daher in diesem Falle sämtliche 9 Leute als „alimentäre Bacillenausscheider“ bezeichnen: denn sie waren angeblich stets gesund gewesen, befanden sich in gesunder Umgebung, waren zur Zeit der Ausscheidung gesund, blieben auch gesund und schieden nur einmal Bacillen aus, und zwar in geringer Menge.

Die gegen diese 9 Leute getroffenen Maßnahmen bestanden in sofortiger Isolierung im Lazarett. Stuhl und Urin wurden 3 mal in wöchentlichen Zwischenräumen untersucht. Ebenso wurden die Mannschaften, die mit obigen 9 gemeinsam auf den Stuben gelegen hatten, wiederholt untersucht und ständig beobachtet — „ansteckungsverdächtig“ im bisherigen Sinne dürften wir sie ja eigentlich nicht nennen, wenn wir eine „alimentäre Ausscheidung“ annehmen und damit auch den Paratyphusbacillen ihren pathogenen Charakter nehmen wollen, wie es Conradi beabsichtigt. Selbst wenn man von der Harmlosigkeit der Eintagsausscheider voll überzeugt ist, so wird unter militärischen Verhältnissen die Isolierung aller mit Paratyphusbacillen im Stuhl Behafteter im Lazarett nicht zu umgehen sein, „da ihr Charakter als Eintagsausscheider ja nicht von vornherein klar zutage liegt, sondern erst durch fortgesetzte klinische und bakteriologische Beobachtung bestimmt wird“. Andererseits liegt

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

es im Interesse des Dienstes, daß bei dem Verdacht einer nur alimentären Ausscheidung die Untersuchungen nicht wie sonst üblich in wöchentlichen Zwischenräumen, sondern an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen werden, so daß die Natur der harmlosen Eintagsausscheider sehr bald erkannt und damit die Isolierung möglichst bald aufgehoben werden kann.

II. Schlachtprodukte und sonstige Nahrungsmittel.

a) Saarlouis.

Nachdem bei diesen Untersuchungen vermutlich die ersten alimentären Bacillenausscheider unter Militärpersonen in Saarlouis aufgefunden waren, mußte sich naturgemäß die Frage aufdrängen, woher diese Paratyphusbacillen stammen konnten. Am nächsten lag es da, angesichts der Befunde verschiedener Autoren sowie in Hinblick auf das ätiologische Moment der beschriebenen Epidemien, an die in den Küchen und Kantinen zur Ausgabe gelangenden Wurstsorten zu denken.

Es wurden nun in den Monaten November 1909 bis Januar 1910 aus sämtlichen Küchen und Kantinen des Feldartillerieregiments Wurstproben verschiedenster Art und Herkunft auf ihren Gehalt an Paratyphusbacillen untersucht. Es gelangten im ganzen 80 Wurstproben zur Untersuchung. Die Würste gaben niemals durch Ansehen oder Geruch zu Beanstandungen Veranlassung. Die Verarbeitung geschah in der Weise, wie sie bereits oben (s. B. b) beschrieben wurde.

Bei diesen Untersuchungen fanden sich unter den 80 Wurstproben in 2 Sorten Bacillen mit allen für Paratyphusbacillen charakteristischen Eigenschaften. Es handelte sich bei den Würsten einmal um Fleischwurst, das zweite Mal um Leberwurst. Auf welchem Wege die Bacillen in die Würste gelangt sind, ist nicht aufgeklärt. Eine Infizierung durch die Bacillenträger darf nach den früheren umfangreichen Untersuchungen, die sich auf das Personal des allein als Lieferant für die Kantinen in Betracht kommenden Schlachters erstreckten, wohl ausgeschlossen werden.

Wir konnten also unter 80 Würsten zweimal Paratyphusbacillen nachweisen, d. h. in etwa 2,5 Proz. Diese Zahl erscheint sicherlich niedrig gegenüber den Conradischen Befunden mit 16 Proz. Hierbei wird entscheidend mitsprechen, daß unsere Untersuchungen im Winter stattfanden, also zu einer Zeit, in der die Paratyphusbacillen wohl nicht die günstigen Vermehrungsbedingungen finden wie in der wärmeren Jahreszeit.

Außer den angegebenen Wurstsorten wurde noch folgendes, ebenfalls aus Saarlouis stammendes Material aus Anlaß der Epidemie untersucht:

	2 mal	Käse
	3 „	Milch
	5 „	Butter
zusammen	10	Proben.

Es konnten aber keine Paratyphusbacillen nachgewiesen werden.

b) Aus anderen Garnisonen.

Aus den übrigen Garnisonen des VIII. Armeekorps gelangten entsprechend den verschwindend kleinen Zahlen von Fleischvergiftungen nur wenig Nahrungsmittel zur Einlieferung bezw. Untersuchung.

Es gingen zur Untersuchung ein:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4 mal Butter
4 „ Brot und Mehlwaren
7 „ Milch
20 Wurstproben

zusammen 35 Proben.

Unter den Wurstsorten befanden sich eine größere Zahl aus Coblenz, die im Korpslaboratorium zum Vergleich mit den aus Saarlouis eingegangenen Proben untersucht wurden. Paratyphusbacillen konnten jedoch in ihnen nicht nachgewiesen werden, ebensowenig wie in den übrigen Proben. Selbstverständlich halte ich aber diese Zahl für zu gering, um auf dieser Grundlage ein Urteil abgeben zu wollen, wenn sie auch andererseits nicht zugunsten der Annahme einer „Ubiquität“ der Paratyphusbacillen benutzt werden kann.

Fassen wir die gesamten in den Jahren 1906/09 in Coblenz ausgeführten Untersuchungen nochmals zahlenmäßig zusammen, so ergibt sich folgendes:

A. Menschen.

I. Garnisonen außerhalb des Saargebietes.

Ort	Blut	Stuhl	Urin
Köln [1])	—	236 (2)	206 (1)
Trier	22 (2)	109 (2)	100
Aachen	—	124 (1)	109
Coblenz [2])	42 (2)	921 (18)	704 (1)
Summe	64	1390	1119
davon positiv	4	23	2
negativ	60	1367	1117

II. Garnisonen des Saargebietes.

a)

Ort	Blut	Stuhl	Urin
Saarbrücken	12	167 (2)	52
Saarlouis bis zum Ausbruch der Epidemie 1909	—	255	256
Summe	12	422	308
davon positiv	—	2	—
negativ	12	420	308

b)

Regiment No. 30 während der Epidemie	Stuhl	Urin
überhaupt	1358	1358
positive Befunde	63	—

Da es sich bei den unter II b gegebenen Zahlen um Leute handelt, bei denen nachweisbar infektionsfähige Paratyphusbacillen gefunden wurden — bewiesen durch den Zusammenhang mit der Epidemie — so müssen sie für unsere Betrachtungen ausscheiden.

Betrachten wir jedoch daneben die Zahlen, die wir bei dem anderen in Saarlouis stehenden Regiment allein erhalten haben, so stoßen wir auf einen beachtenswerten Befund.

1) Die hinter den absoluten Zahlen in Klammer angegebenen Ziffern bezeichnen die positiven Befunde.

2) Das Material der Typhusepidemie 1908 ist nicht mit berechnet.

Generated on 2019-09-14 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Feldartillerieregiment No. 8	Stuhl	Urin
überhaupt	473	473
positive Befunde	9	—

Wir erhalten also unter völlig unverdächtigen Mannschaften der zum Saargebiet gehörenden Garnison Saarlouis in ungefähr 2· Proz. der Fälle gesunde Paratyphusausscheider, bei denen die Ausscheidung höchstwahrscheinlich nicht nach Aufnahme von Bacillen durch Kontakt, sondern durch Nahrungsmittel bedingt ist: „alimentäre Bacillenausscheider". Diese Zahl dürfte sich ja auch ungefähr mit denen decken, die von anderen Autoren angegeben sind. Auf der anderen Seite hat sich trotz der fast dreimal so großen Zahl von Untersuchungen in anderen Orten des rheinischen Korpsbereiches kein einziger einwandfreier Fall von „alimentärer Bacillenausscheidung" nachweisen lassen.

B. Nahrungsmittel.

I. Saarlouis.

Art des Nahrungsmittels	Proben überhaupt	Zahl der positiven Befunde	Negative Befunde
Schlachtprodukte	80	2	78
Butter	5	—	5
Milch	3	—	3
Käse	2	—	2
Summe	90	2	88

II. Garnisonen außerhalb des Saargebietes.

Art des Nahrungsmittels	Proben überhaupt	Zahl der positiven Befunde	Negative Befunde
Schlachtprodukte	20	—	20
Milch	7	—	7
Butter	4	—	4
Mehlwaren	4	—	4
Summe	35	—	35

Auch hier sehen wir einen gewissen Gegensatz zwischen dem Saargebiet und den benachbarten Gegenden bestehen, der in der Art der Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe zum Ausdruck kommt.

Ob wir aber trotzdem auf Grund dieser Ergebnisse von einer „Ubiquität" sprechen dürfen, die das scheinbar „harmlose" Vorkommen der Paratyphusbakterien begründen soll und ob wir diese Bakterien auch unter diesen Umständen nur als Saprophyten zu betrachten haben, sind Punkte, die uns noch beschäftigen sollen.

Zunächst fasse ich die Ergebnisse der gesamten Untersuchungen in nachstehender Tabelle nochmals zusammen:

	Nahrungsmittel	Vom Menschen stamm. Material	Eis	Faeces	Summe
Hygienisches Institut	707 (17)	799 (34)	—	—	1506 (51)
Eigene Untersuchung.	150 (0)	—	100 (0)	200 (0)	450 (0)
Labor. d. VIII. Korps	125 (2)	6977 (103)	—	—	7102 (105)
Summe	982	7776	100	200	9058
davon positiv	19	137	—	—	156

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Also unter sämtlichen 9058 Untersuchungen wurden in 159 Fällen Bakterien der Paratyphusgruppe nachgewiesen, d. h. in etwa 1,5 Proz.

Zusammenfassung:

Als Schlußergebnisse des gesamten im vorstehenden besprochenen Untersuchungsmaterials sind festzustellen:

Sowohl für das Gebiet des Hamburger Staates wie auch für den größten Teil des Bereiches des VIII. Armeekorps darf eine „Ubiquität", d. h. ein mit menschlichen oder tierischen Erkrankungen nicht zusammenhängendes, gehäuftes saprophytisches Vorkommen von Bakterien der Paratyphusgruppe nicht angenommen werden. Die genannten Bakterien fanden wir einmal in durchaus nicht auffallender Verbreitung, dann aber auch stets im Zusammenhang mit Erkrankungsfällen. Dies führt uns zu dem anderen Punkt:

In unseren Fällen hatten die Paratyphusbacillen außerdem durchweg hohe Pathogenität bewahrt.

Aber auch die von uns im Saargebiet erhobenen Befunde dürfen uns nicht dazu berechtigen, die Paratyphusbacillen nun in einem großen Teil der Fälle als ubiquitäre Saprophyten zu betrachten[1]).

Sehen wir uns aber gezwungen, diesen Standpunkt anzunehmen, so folgt weiterhin für uns, daß ein resigniertes Einstellen des Kampfes gegen Paratyphusbakterien, sei es nun, daß sie von Mensch und Tier ausgeschieden oder in Nahrungsmitteln angetroffen werden, nicht befürwortet werden kann. Wir haben für die besprochenen Gegenden zu wenig Anhalt für die Harmlosigkeit der Paratyphusbakterien gewonnen und zu viele Beweise ihrer höchst verderblichen Wirkungen gesehen.

Allerdings finden wir obligat menschenpathogene Mikroorganismen nur in seltenen Fällen in der unbelebten Außenwelt. Darin liegt gewiß ein Hauptunterschied gegenüber den Paratyphusbacillen, welche unzweifelhaft, hierbei vielleicht am meisten an Bact. coli erinnernd, vorübergehenden Aufenthalt in der unbelebten Außenwelt, also ein saprophytisches Dasein vertragen. Ich halte jedoch nicht für ausgeschlossen, daß mit diesem Zustande durchweg eine Einbuße an Virulenz bis zum völligen Verluste dieser verknüpft ist. Die jüngst aus unserem Institut hervorgegangenen Untersuchungen W. Frommes zeigen übrigens wieder, daß auch Bact. coli nicht „ubiquitär" ist, sondern dort, wo es an-

1) Wir finden doch auch andere menschenpathogene Mikroorganismen bei völlig gesunden Menschen, z. B. Meningokokken oder Diphtheriebacillen. So stellten Schumacher und ich 1908 unter ungefähr 1500 Leuten in genickstarrefreien Garnisonen des rheinischen Korpsbezirks über 2 Proz. Keimträger fest. Bei Epidemien aber übertrifft dann das Vorkommen dieser Mikroorganismen bei gesunden Menschen die Zahlen, die wir bei Paratyphusepidemien feststellen können, um ein Vielfaches. Aber darum die erwähnten menschenpathogenen Keime als „ubiquitär" anzusprechen, wie es Gg. Mayer (31) in seiner neuesten Arbeit behauptet, erscheint mir nicht angängig. Warum sollten wir daher aus Befunden von Paratyphusbacillen bei gesunden Menschen andere Schlüsse ziehen?

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

getroffen wird, auf menschliche oder tierische Faeces hindeutet. Die Befähigung der Paratyphusbakterien zu gelegentlich saprophytischem Fortbestehen erklärt schon zu einem Teile, daß sie eben auch in größerer Verbreitung in der Außenwelt gefunden werden, als viele andere pathogene Keime. Ein weiterer Grund für diese Erscheinung ist darin zu erblicken, daß sie erheblich vielseitiger ausgeschieden werden, da sie nicht nur menschenpathogene Mikroorganismen sind, sondern auch in stärkerem Maße, wenn nicht vielleicht gar in erster Linie, tierpathogene.

Aus diesen Gründen kann uns aber auch das Vorkommen dieser Bakterien bei „gesunden" Tieren nicht überraschen. Wir müssen doch auch unter der Tierwelt „Bacillenträger" erwarten — genau wie beim Menschen — und wohl um so mehr, je „unreinlicher" die Tierart ist — auch entsprechend wie beim Menschen. Man vergleiche nur die Befunde bei Schweinen mit denen, die bei anderen Schlachttieren erhoben wurden. Das Schwein hat bei der unsauberen Art seiner Ernährung ungemein reichliche Gelegenheit, Paratyphuskeime aus der unbelebten wie belebten Außenwelt in sich aufzunehmen. Bislang sind freilich nur Befunde von Hogcholerabakterien, also dem Typus B zuzurechnende Paratyphuskeime, berichtet worden. Immerhin wäre nicht uninteressant, einmal nachzuforschen, ob nicht vielleicht auch der Gärtner-Typus, der die von verschiedenen Forschern beobachteten schweren Rattenepizootien hervorruft, gelegentlich bei Schweinen aufgefunden werden kann.

Uhlenhuth und seine Mitarbeiter konnten aus Muskelfleisch und Organen von Schweinen, welche echte Schweinepest überstanden hatten, die nach ihren Forschungen für die Schweinepest selber unverantwortlichen Hogcholerabakterien züchten. Es wäre zu überlegen, ob diese Paratyphuskeime nicht vielleicht häufig infolge des nicht normalen Zustandes mobilisierte Residualkeime einer früheren von den betreffenden Schweinen durchgemachten, aber nicht weiter beachteten Paratyphusinfektion darstellten; daß sie also denen zu vergleichen seien, die Trautmann aus Organen von Ratten gewinnen konnte, welche nach Ausweis ihrer Blutbefunde eine Gärtner-Infektion durchgemacht hatten. Hierüber würde eine systematische serologische und kulturelle Untersuchung Aufklärung bringen können.

Daß aber tatsächlich auch tierische „Bacillenträger" eine große Gefahr für den Menschen bieten, dürfte wohl aus Beobachtungen, auf die andere Autoren bereits hingewiesen haben, hervorgehen. Unter Schweinezucht treibender Bevölkerung finden wir — besonders bei einfachen und oft wenig reinlichen Verhältnissen — zahlreiche Paratyphusausscheider und entsprechende Erkrankungen (Gg. Mayer, 32) und weiterhin steigt mit dem Ausbruch von Seuchen unter Schweinen (Paratyphuserkrankungen!) auch die Zahl der Paratyphuserkrankungen beim Menschen (Tiberti, 33). Als weiteren Beweis hierfür möchte ich geltend machen, daß sich anscheinend der größte Teil der Fleischvergif-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tungen an den Genuß von Fleisch notgeschlachteter Tiere (Paratyphuserkrankungen!) angeschlossen hat.

Die Forschungen der letzten Jahre lassen darüber keinen Zweifel mehr, daß es tatsächlich Paratyphuserkrankungen der Schlachttiere gibt. Wir werden daher auch in Fällen, in denen Paratyphusbakterien im Fleisch nachgewiesen werden, zunächst daran denken dürfen, daß das Tier zu Lebzeiten bereits infiziert gewesen sei (septikämische Erkrankung). Diese erste Annahme wird uns natürlich nicht daran hindern dürfen, eine postmortale Kontaktinfektion zuverlässig auszuschließen.

In jedem Falle aber sind Nahrungsmittel jeglicher Art, also auch Schlachtprodukte (Wurstwaren usw.), in denen Bakterien der Paratyphusgruppe nachgewiesen werden, gänzlich vom Verkehr auszuschalten. Denn ihre Pathogenität mit Sicherheit vorauszusagen, ist zurzeit nicht möglich. Ich würde den bereits von König und anderen zur Genüge betonten Satz nicht nochmals wiederholt haben, wenn nicht doch noch ab und zu Ansichten auftauchten, die diese Forderung als „zu weitgehend“ bezeichnen und dem Befund der genannten Bakterien in Fleischwaren „keine allzu große Bedeutung“ beilegen wollen.

Zum Schluß möchte ich Herrn Direktor Prof. Dr. Dunbar meinen Dank sagen für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht, sowie für die gütige Ueberlassung des Materials des Institutes.

In gleicher Weise bringe ich Herrn Generalarzt Dr. Hünermann nochmals meinen gehorsamsten Dank zum Ausdruck.

Herrn Dr. Trautmann danke ich freundlichst für die Anregung zu dieser Arbeit und für die weitgehende Unterstützung während der Ausführung.

Literaturverzeichnis.

Amako (19), Ztschr. f. Hyg. Bd. 66. 1910. p. 166.
Bäumler (4), Bericht über den XIV. Internat. Kongreß f. Hyg. 1907. Bd. 4. p. 65.
Bahr usw. (22, Ratin), Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910. p. 233.
Bierotte u. Machida (18), München. med. Wochenschr. 1910. p. 636.
Bugge (20), Persönliche Mitteilung, nicht veröffentlicht.
Conradi (28), München. med. Wochenschr. 1909. p. 909.
— (29), Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. p. 452.
Evers u. Mühlens (9), Dtsche militär. Ztschr. 1909. p. 366.
Fischer, B., Zur Epidemiologie des Paratyphus. (Festschr. z. 60. Geburtstag Kochs. 1903.)
— — (25), Ztschr. f. Infektionskrankh. Bd. 45. 1902. p. 449.
— — (26), Kurzgef. Anleitung zu d. wicht. hygien. Unters. etc. Teil II. Berlin (A. Hirschwald) 1910.
— — (21), Klin. Jahrb. Bd. 15. 1906. p. 61 etc.
Franke (10), Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. 20. 1909. p. 85/86.
Freiburg (5), Jahresber. Hyg. Rundschau. 1910. p. 397.
Fröhlich (12), Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. 20. 1910. p. 138.
Fromme, W. (30), Persönliche Mitteilung u. Ztschr. f. Hyg. Bd. 65. 1910. p. 251.
Gießen (14), Jahresbericht. Hyg. Rundschau. 1910. p. 642.
Halle (16), Jahresbericht. Hyg. Rundschau. 1910. p. 358.
Hübener (23), Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen. Ihre Entstehung und Verhütung. Jena (G. Fischer) 1910.
Jahresbericht siehe Freiburg (5), Gießen (14), Halle (16).
Kathe (17), Med. Klin. 1910. p. 907.
Komma (15), Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 55. p. 1.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

König (11), Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 50. p. 137.
Kutscher (1), Kolle u. Wassermann, Erg.-Bd. 1. p. 682.
Mayer, O. (13), Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909. p. 325 etc.
Mayer, Gg. (13), München. med. Wochenschr. 1910. p. 1586.
— — (32), Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 53. p. 256.
Machida, s. Bierotte.
Mühlens s. Evers.
Neisser (7), Centralbl. f. Baktriol. Abt. I. Refer. Beil. zu Bd. 44. 1909. p. 146.
Ratin (22, siehe Bahr).
Reincke (24), Deutsch. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. Bd. 28. 1896. p. 409.
Schade (27), zitiert nach König, Die menschl. Nahrungs- u. Genußm. Bd. 2. p. 549.
Tiberti (33), Ztschr. f. Hyg. Bd. 60. 1908. No. 1.
Trautmann (3), Ztschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 139 usw.
— (6), Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. 1909. Beil. zu Bd. 55. p. 145.
Uhlenhuth (2), Bericht üb. d. XIV. Intern. Kongreß f. Hyg. 1907. Bd. 4. p. 22. — Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. 1909. Beil. zu Bd. 55. p. 147.
Waldmann (8), Med. Klinik. 1909. p. 178.

Nachdruck verboten.

Die Wirkung des Bacillus suisepticus auf die Cornea.

[Aus der Universitäts-Augenklinik zu Greifswald (Direktor: Prof. Dr. P. Römer).]

Von Privatdozent Dr. **H. Gebb.**

Zur Klärung der in Ophthalmologenkreisen immer noch strittigen Frage der Möglichkeit Hornhautinfektionen, speziell das Ulcus corneae serpens, serumtherapeutisch mit Erfolg zu beeinflussen, mußte ich mir aus der Reihe der tierpathogenen Mikroorganismen einen Krankheitserreger aussuchen, der an der Kaninchencornea einen dem Pneumokokkengeschwür des menschlichen Auges fast gleichen Krankheitsprozeß auslöst, da dies bekanntlich mit dem Friedländerschen Pneumococcus lanceolatus, dem Erreger des Ulcus serpens, an der Kaninchenhornhaut nur sehr selten gelingt.

Ich fand in dem Bacillus suisepticus, dem Erreger der Schweineseuche, einen Mikroorganismus, der den gestellten Forderungen absolut entsprach; mit der entsprechenden Kulturverdünnung ist man imstande an dem Auge der Versuchstiere ein Krankheitsbild zu erzeugen, das dem Ulcus serpens durchaus gleicht.

Da ich mit dem B. suisepticus mehrere Monate experimentierte, so hatte ich Gelegenheit, sowohl einige biologische Erscheinungen dieses Krankheitserregers kennen zu lernen, speziell aber seine Wirkung auf die Hornhaut näher zu studieren.

Von dem B. suisepticus wissen wir, daß er in bezug auf den Nährboden wenig anspruchsvoll ist. Er gedeiht auf den gebräuchlichsten Nährböden sehr gut. Nach 12—24 Stunden hat sich die Bouillon getrübt und auf den festen Nährböden hat sich ein zarter Rasen gebildet.

Zu meinen experimentellen Untersuchungen stellte mir Herr Prof. Ruppel-Höchst einen Bac. suisepticus-Stamm zur Verfügung.

Zur Weiterzüchtung desselben bediente ich mich einer neutralen Pepton-Bouillon, die nach den Angaben von Voges aus ganz frischem Rinderfleisch gewonnen wurde. Das Wachstum in dieser Bouillon war durchaus günstig und zuverlässig. Innerhalb 24 Stunden war die Bouillon regelmäßig getrübt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nun konnte ich im Verlauf meiner Untersuchungen die schon bekannte Erscheinung der Virulenzschwankung des B. suisepticus, speziell die Abnahme seiner Giftigkeit mit dem Alter des Stammes, feststellen. Dieses war aber für den Gang meiner Experimente durchaus nicht günstig. Um trotzdem eine gewisse Gleichmäßigkeit bei der Infektion der Kaninchencornea zu erzielen, stellte ich vorher die Virulenz des Stammes im Mäuseversuch fest und bediente mich dann zur cornealen Infektion der für die Maus tödlichen Kulturverdünnung. Dadurch hätte ich aber das Sinken der Virulenz meines Stammes durchaus nicht hintanhalten können, und da sich auch die Tierpassage (Maus, Kaninchen) hierzu nicht sehr günstig erwies, so beschritt ich folgenden Weg.

Durch die Untersuchungen Löfflers wissen wir, daß der Bac. suisepticus auf schräg erstarrtem Blutserum einen „schwachen, leicht irisierenden Belag“ bildet.

Ich stellte mir als festen Nährboden schräg erstarrten Menschenblutagar her (5 ccm Agar und $^1/_2$ ccm defibriniertes Menschenblut) und erzielte auf diesem Gemisch ein überaus üppiges Wachstum des Stammes. Auf der schrägen Fläche dieses Nährbodens zeigte sich in 24 Stunden ein dichter, zusammenhängender Rasen von grauer Farbe. Eine Verflüssigung dieses Nährbodens konnte ich nicht beobachten. Die Impfung von der Bouillon auf den Blutagar erfolgte wöchentlich einmal und der Stamm hielt sich dadurch sehr lebenskräftig und virulent.

Im Wachstum des B. suisepticus in der Bouillon konnte ich eine biologische Erscheinung feststellen, über die sich die Autoren noch nicht einig sind. Ich zitiere zunächst die Worte von E. Soest in Kolle-Wassermann (Bd. 3. 1903): „Bouillon wird mäßig getrübt und zeigt einen grauweißen, etwas schleimigen, aus Bakterien sich zusammensetzenden Bodensatz, der beim Schütteln zopfartig in die Höhe steigt. Die Bildung eines dicken Häutchens an der Oberfläche der Bouillon, welche nach Preisz bei ruhigem Stehen erfolgen soll, habe ich niemals beobachten können.“

Meine Beobachtung während der mehrmonatlichen Benutzung des B. suisepticus besteht bezüglich des Häutchens und des Bodensatzes darin, daß ich fast regelmäßig ein Häutchen an der Oberfläche von grauweißer Farbe feststellen konnte, daß aber von der Unterfläche dieses Häutchens kleine Partikelchen spontan, noch mehr aber bei geringer Erschütterung sich senkten und dann den Bodensatz bildeten. Nach einigen Tagen waren bei vielen Bouillonröhrchen nur noch Reste des Häutchens vorhanden und der Bodensatz war sehr dicht geworden, bis nach 2—3 Wochen die Oberfläche der Bouillon fast klar war. Diese Veränderung an der Oberfläche der Bouillon ging einmal schneller und einmal langsamer vor sich. Ich betone hierzu ausdrücklich, daß ich stets mit der gleichen Bouillon gearbeitet habe, so daß für eine Gleichmäßigkeit im Wachstum des Bac. suisepticus durchaus garantiert war, während vielleicht die Meinungsverschiedenheiten der anderen Forscher über das Vorkommen des Oberflächenhäutchens zum Teil auf die Verschiedenartigkeit des Nährbodens zurückzuführen sind.

Experimentelle Untersuchungen über das pathogene Verhalten des B. suisepticus beim Kaninchen, an dem ich meine Versuche ausführte, sind bis jetzt durch die verschiedensten Infektionswege angestellt worden und wir wissen daraus, daß das Kaninchen der kutanen und subkutanen, der intraperitonealen und intratestinalen, ferner der intratrachealen und intrapulmonalen Infektion erliegt. Wie empfindlich das

Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Kaninchen gegen den B. suisepticus ist, lehrt ein Beispiel von Preisz: „0,1 ccm einer Bouillonkultur wurde trillionenfach mit sterilisiertem Wasser verdünnt und 5 Platinösen dieser Flüssigkeit wurden einem Kaninchen unter die Haut einverleibt; das so geimpfte Kaninchen wurde binnen 36 Stunden durch den Bacillus getötet".

Gelingt es auch, das so sehr empfindliche Kaninchen durch intracorneale Injektion mit dem B. suisepticus zu töten? Diese Frage muß negiert werden. Es ist mir niemals gelungen, selbst nicht durch Injektion von 0,1 einer Bouillonreinkultur, merkliche Störungen im Allgemeinbefinden der Tiere auszulösen.

Dieses findet seine Erklärung darin, daß der Erreger der Schweineseuche erst nach seinem Eintritt in die Blutbahn zum Untergang des Organismus führt und dieser Uebertritt des Bacillus von der Cornea in den Blutkreislauf ist infolge der Gefäßlosigkeit der Hornhaut nicht möglich.

Welchen Verlauf nimmt nun die mit dem B. suisepticus herbeigeführte Hornhautinfektion?

Zur Erzielung einer cornealen Infektion wählte ich zunächst zwei Methoden. Man bringt mit der Spitze einer Hornhautlanze eine kleine Tasche an der Hornhaut an und verimpft in dieselbe die entsprechenden Verdünnungen der Bouillonreinkultur. Diese Tasche verheilt in sehr kurzer Zeit und die Möglichkeit einer Vermehrung der Bakterien im Hornhautgewebe ist somit gegeben. Aber es zeigte sich im Verlaufe meiner Versuche, daß diese Art der Impfung sehr unzuverlässig ist, indem bald nur einzelne, bald gar keine Impfungen angehen und für eine gewissse Gleichmäßigkeit der Hornhautinfektionen nicht garantiert werden kann.

Deshalb kam ich von dieser Impfmethode ab und wählte folgenden Weg. Ich stellte mir mit physiologischer Kochsalzlösung folgende Verdünnungen der Bouillonreinkultur her:

1 : 10	1 : 100 000
1 : 100	1 : 1 000 000
1 : 1000	1 : 10 000 000
1 : 10 000	1 : 100 000 000

Nun wird bei nicht luxiertem Bulbus, dessen Lider mit einem Sperrelevateur auseinandergehalten werden, während das Auge selbst mit einer Pinzette fixiert wird, mit einer sehr feinen Kanüle in das Parenchym der Cornea, bei meinen Versuchen 5 Teilstriche à 0,02, also im ganzen 0,1, injiziert. Es entsteht sofort eine ca. 4 : 4 mm große, runde, porzellanweiße, etwas über das Niveau der Hornhaut erhabene Quaddel.

Mit dieser Art der Impfung war ich durchaus zufrieden. Ich erzielte Infektionen an der Hornhaut von fast übereinstimmender Gleichmäßigkeit, was zur Beurteilung der Frage, ob man Hornhautinfektion mit Serum mit Erfolg behandeln kann, von außerordentlicher Bedeutung war.

Die durch die injizierte Kulturverdünnung entstandene Quaddel ist nach 3—5 Stunden verschwunden, die Kochsalzlösung ist resorbiert und die Hornhaut zeigt zunächst keinerlei Veränderung. Indessen nach 12 bis 24 Stunden setzt eine mehr oder minder heftige Röte des Auges ein. Auch kann man gelegentlich jetzt schon an der Hornhaut selbst eine Veränderung beobachten. Man sieht an der Infektionsstelle ein etwa kleinstecknadelkopfgroßes Infiltrat, dessen weiterer Verlauf sich nach der zur Impfung benutzten Kulturverdünnung richtet: entweder das Infiltrat resorbiert sich nach wenigen Tagen und es resultiert nur eine allerfeinste Narbe, oder der Prozeß schreitet fort und aus dem Infiltrat entwickelt

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dauer der Infektion nach Tagen	Kulturverdünnungen:			
	1 : 1000	1 : 100	1 : 10	Reinkultur
1. Tg.	Geringe Injektion, kleiner Substanzverlust an der Impfstelle	Injektion, stecknadelkopfgroßes Infiltrat mit bläulicher Trübung der Umgebung, besonders nach oben	Mäßige Sekretion, Injektion, kleinlinsengroßes Infiltrat mit bläulich getrübter Umgebung, starke iritische Reizung, 4 mm hohes Exsudat in der Vorderkammer	Mäßige Sekretion, Injektion, am oberen Hautrand ein 2 : 4 mm großes Infiltrat mit deutlicher Trübung der Umgebung, fast die ganze untere Hornhauthälfte ist ebenfalls von einer weißgelben Infiltration eingenommen, Pupille sehr eng, Exsudat in der Vorderkammer
2. Tg.	Etwas Sekretion, starke Injektion, zwei kleinstecknadelkopfgroße Infiltrate übereinander mit Trübung der Umgebung, Pupille eng	Injektion, das Infiltrat zeigt strichförm. Ausläufer, seine Umgebung ist stark getrübt, kein Exsudat in der Vorderkammer	Lider verklebt, sehr starke Injektion, sonst gleicher Befund	Mäßige Sekretion, starke Injektion, oberes Infiltrat etwas größer, ebenso unteres, Pupille sehr eng
3. Tg.	Noch etwas Injektion, die beiden Infiltrate sind verschmolzen, Trübung der Umgebung nicht mehr zu sehen, keine iritische Reizung	Noch Rötung des Bulbus, Infiltrat nicht größer, Trübung der Umgebung noch vorhanden, Pupille weit	Wenig Sekretion, Infiltrat nicht zugenommen. Exsudat größer	Spur Sekret, Infiltrate nicht zugenommen, die übrige Hornhaut ist häufig getrübt, Exsudat scheint kleiner
4. Tg.	Auge nicht besonders gerötet, strichförmige Hornhauttrüb., Pupille weit	Noch geringe Injektion bei unverändert. Hornhautbefund	Starke Injektion, Ulcus corneae mit getrübter Umgebung, Iritis, Hypopyon	Starke eiterige Sekretion, ohne Ulcus, unten noch Infiltrat, Trübung der Cornea, Exsudat, Pupille eng
5. Tg.	Auge blaß, strichförm. Trübung an der Impfstelle. Abgeheilt	Auge blaß, reizlose Trübung der Hornhaut mit feiner bläulicher Umgebung	Sehr spärliche Sekretion, sonst Krankheitsbild nicht geändert	Zustand nicht geändert
6. Tg.	—	Auge blaß, kleine Makel der Hornhaut ohne Trübung der Umgebung. Abgeheilt	Auge injiziert, linsengroßes Geschwür mit Exsudat in der Vorderkammer und sehr enger Pupille	Lider leicht geschwollen, heftige Injektion, oben eiteriges Geschwür, unten ist die Infiltration kleiner geworden, Exsudat, Pupille sehr eng

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dauer der Infektion nach Tagen	Kulturverdünnungen:			
	1 : 1000	1 : 100	1 : 10	Reinkultur
7. Tg.	—	—	Tiefes Ulcus mit Exsudat	Ulcus nicht fortgeschritten, dafür beginnt oben Randvaskularisation, Infiltrat unverändert. Totale bläuliche Trübung der Cornea, Exsudat noch vorhanden
8. Tg.	—	—	Geschwür unverändert, Exsudat heute fleckig	Ulcus mit randständiger Vaskularisation, unten breiter Infiltration mit sehr starker Randvaskularisation, übrige Hornhaut getrübt
9. Tg.	—	—	Noch etwas Injektion, Ulcus unverändert, dagegen dichte Randvaskularisation oben, vorn und unten bemerkbar, noch Exsudat vorhanden	Etwas Sekretion, Vaskularisation zugenommen, sonst gleicher Befund wie gestern
10. Tg.	—	—	Ulcus beginnt sich zu reinigen, Vaskularisation etwas stärker, Exsudat etwas geringer	Zustand unverändert
12. Tg.	—	—	Noch Injektion, Reinigung des Ulcus fast vollständig, Trübung um das Geschwür sehr dicht, Vaskularisation enorm zugenommen	Noch Injektion, Ulcus oben vaskularisiert, Infiltration unten unverändert, ebenfalls vaskularisiert, sonst totale Trübung der Cornea
15. Tg.	—	—	Injektion geringer, Substanzverlust ausgeglichen, hellgraue Makel sichtbar mit Trübung der Umgeb., enorme Vaskularisation an der Cornea	Auge blasser, Substanzverlust oben ausgeglichen, breite Infiltration unten noch vorhanden, Vaskularisation nicht stärker geworden
18. Tg.	—	—	Auge fast blaß, sehr dichte Vaskularisation, zentral eine kleine linsengroße weiße Makel mit bläulichem Hof, und an der hinteren Hornhauthälfte besteht eine oben durchsichtige Partie	Noch Spur injiziert, die obere Hauthälfte hellt sich auf bis auf die Makel, die Infiltration unten geht in reizlose Trübung über
21. Tg.	—	—	Auge blaß, Makel mit bläulicher Trübung der Umgebung und intensiver Vaskularisation der Cornea	Spur Rötung des Auges, zarte Trübung der Cornea besonders zentral, deutliche Vaskularisation des Hornhautrandes oben, unten gelbe dichte Makel, vaskularisiert

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dauer der Infektion nach Tagen	Kulturverdünnungen:			
	1:1000	1:100	1:10	Reinkultur
27. Tg.	—	—	Auge blaß, Vaskularisation ist zurückgegangen	Auge blaß, oben stecknadelkopfgroße dicke Makel, unten gelbe kleinlinsengroße Makel, Hornhaut sonst nur noch ganz wenig getrübt, Vaskularisation spärlich
33. Tg.	—	—	Auge blaß, stecknadelkopfkroße, weißedichte Makel mit feiner Trübung der Umgebung und ganz geringer Vaskularisation. Abgeheilt	Abgeheilt

sich ein Ulcus, ähnlich wie beim Ulcus corneae serpens; außer dem Hornhautgeschwür sieht man in der Vorderkammer Eiteransammlung (Hypopyon) und eine Iritis. Bildet sich der Prozeß in diesem Stadium zurück, so entsteht nach 3—4 Wochen an der Hornhaut eine dichte, vielfach vaskularisierte Makel, oder es kommt, besonders bei den konzentrierteren Infektionsflüssigkeiten, zu Staphylombildung und Perforation der Hornhaut.

Daraus ergibt sich, daß die Schwere des Hornhautprozesses von der injizierten Konzentration abhängig ist, und daß man zur Erzielung eines mittleren Hornhautprozesses zuerst die Virulenz des Stammes im Mäuseversuch feststellen muß, um ein dem Ulcus serpens ähnliches Krankheitsbild zu erzielen.

Wie aus dem Mitgeteilten zu ersehen ist, eignet sich der B. suisepticus sehr zum Studium der infektiösen Hornhautprozesse und deren Verlauf, zumal man es selbst in der Hand hat, die Schwere des Krankheitsbildes zu bestimmen.

Im Vorhergehenden bringe ich das Protokoll einer mit dem B. suisepticus an der Kaninchencornea herbeigeführten Impfung und deren Verlauf.

Nachdruck verboten.

Ueber Coli-Mitagglutination durch Immunsera verwandter Arten und deren theoretische und praktische Bedeutung.

[Aus dem Hygien. Institut in Graz (Vorstand: Prof. Dr. W. Prausnitz).]

Von Dr. phil. et med. **Bruno Busson,** Assistenten.

Ueber den Grad der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den Bakterien der Coli-Gruppe und dem Bacterium typhi bestehen auch heute noch vielfach divergente Ansichten.

Die Mehrzahl der Bakteriologen nimmt wohl eine enge Zusammengehörigkeit, eine Art Gruppenverwandtschaft beider Formen an, hält aber doch zugleich an der vollkommenen Selbständigkeit dieser Formen fest.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es gibt aber Forscher, insbesondere französische und italienische, welche dem bekannten Polymorphismus der Bakterien der Coli-Gruppe eine viel weitgehendere Bedeutung beimessen, und einige davon sind sogar für eine Identität beider Arten eingetreten, indem sie sich auf Versuche stützen, durch die es angeblich gelang, Bakterien der Coli-Gruppe künstlich so umzuzüchten, daß diese typische Eigenschaften der Typhusbacillen annahmen, eine Möglichkeit, die ihrer Ansicht nach unter den mannigfachen natürlichen Bedingungen im gegebenen Falle eintreten und so die eine in die andere Art überführen könne.

Dazu kommt noch die häufig beobachtete Tatsache der Einwirkung spezifischer Typhusimmunsera auf sogenannte typhusähnliche Paracoli-Stämme, ja sogar auf deklarierte Stämme der Coli-Gruppe und das Auffinden von scheinbaren Zwischenformen beider Arten.

Insbesondere hat man aber vielfach versucht, die Spezifität der Immunsera gerade wieder mit Bezug auf die Typhus- und Coli-Sera anzuzweifeln.

In dieser Richtung ergab nun ein von mir aus einem Brunnenwasser gezüchteter Coli-Stamm sehr interessante Resultate, um so mehr als hierbei diese Streitfrage insofern von einer anderen Seite berührt wird, als der in Frage stehende Stamm am stärksten durch Dysenterieimmunsera beeinflußt wird, obgleich unser Bacillus vom Dysenteriebacillus wesentlich unterschieden ist.

Bezüglich der Verwandtschaft der Dysenteriebacillen mit der Typhus-Coli-Gruppe liegen bedeutend weniger Beobachtungen vor, und die Ansicht derer, welche beide Gruppen scharf voneinander trennen, überwiegt.

Eine fast allgemein vertretene Ansicht, daß von Immunseris jene heterologen Stämme am stärksten beeinflußt werden, welche die nächsten verwandtschaftlichen Beziehungen zu den homologen, d. h. zur Immunisierung verwendeten Stamme aufweisen, würde, wie sich im folgenden zeigen wird, unseren Coli-Stamm in nahe Beziehung zu dem Bacterium dysenteriae Flexner bringen, obgleich dessen morphologische und biologische Eigentümlichkeiten ihn scharf von dieser Gruppe trennen.

Da aber zunächst die anderen begleitenden Umstände, unter denen dieser Coli-Stamm aufgefunden wurde, insbesondere für den praktischen Bakteriologen nicht ganz ohne Interesse sein dürften, so will ich diese zunächst schildern und mich dann erst den eigentlichen Ergebnissen meiner Untersuchung und den daraus gezogenen Schlüssen zuwenden.

Im Januar dieses Jahres brach unter den Arbeitern eines Kohlenbergwerkes eine Typhusepidemie aus, was den Bezirksarzt veranlaßte, eine vom hygienischen Standpunkt bedenklich erscheinende Quelle, die fast ausschließlich von den Arbeitern benutzt wurde, zu sperren. Die Gewerkschaft trat an das Hygienische Institut mit dem Ersuchen heran, diese Quelle und einen Brunnen in O., welcher nunmehr fast ausschließlich den Wasserbedarf für die Bergleute und die Arbeiter einer Glasfabrik, insgesamt einige hundert Leute, deckte, auf das Vorhandensein von Typhuskeimen zu untersuchen.

Die Umgebung der bereits gesperrten Quelle erwies sich als nicht einwandfrei, weil sich direkt oberhalb ihres Ursprunges ein offener Schweinestall befand.

Der im Orte selbst gelegene Brunnen wies insofern sehr ungünstige Verhältnisse auf, als in einer Entfernung von nur 10 m ein kleiner Fluß und zur anderen Seite, nur 7 m entfernt, ein breiter Mühlbach vorüber-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fließen, der Brunnen selbst aber völlig ungenügend (1,40 m tief) betoniert war, so daß ein Eindringen von verunreinigtem Wasser um so weniger ausgeschlossen werden konnte, als jener Fluß sehr häufig anschwillt und angeblich bei Hochwasser trübes Wasser liefert.

Die chemische Untersuchung dieses Brunnenwassers lieferte ein günstiges Ergebnis, ebenso die Keimzahlprüfung.

Bei der Typhusanreicherung wurde durch Typhusserum ein Bacillus agglutiniert, der auf Endo-Agar farblos resp. nur in der Farbe des Nährbodens wuchs und auf Drigalski einen leicht bläulichen Farbton annahm. Es wurden nun sofort die wenigen Kolonieen in Bouillonröhrchen abgeimpft und von diesen wieder in Zuckeragar abgestochen.

Sobald die Bouillonröhrchen einigermaßen Wachstum zeigten, wurden sofort sowohl mikroskopische als auch makroskopische Agglutinationsproben angesetzt, die sämtlich bis zu einer Verdünnung von 250 mit Typhusimmunserum vollständig agglutinierten. Die Bacillen selbst waren gut beweglich und zeigten morphologisch keine Unterschiede gegenüber Typhusbacillen.

Am nächsten Tage zeigten bereits alle mit dem fraglichen Bacillus geimpften Traubenzuckeragarröhrchen Vergärung, während die Milchröhrchen keine Spur von Gerinnung aufwiesen.

Typhus und Faecal. alcaligenes konnten wir demnach wohl mit Sicherheit ausschließen, und kam nur mehr B. paratyphi und B. enteritidis Gärtner in Betracht, und dies um so mehr, als die Art der Erkrankung weder bakteriologisch noch serologisch sichergestellt war.

Agglutinationsversuche mit Paratyphusimmunserum A und B zeitigten ein völlig negatives Resultat.

Enteritis-Immunserum stand uns gerade zu dieser Zeit nicht zur Verfügung, und wurden nunmehr sofort alle noch außer acht gelassenen biologischen Reaktionen in Angriff genommen.

An Bact. enteritidis Gärtner mußten wir trotz der Art des Wachstums des fraglichen Bacillus auf Drigalski- und Endo-Nährböden denken, da einerseits die ungewöhnlich starke Beeinflussung durch ein nicht allzu hochwertiges Typhusserum, die gute Beweglichkeit, das Ausbleiben der Milchgerinnung (diese trat erst am 4.—5. Tage ein) bei deutlicher Gasbildung im Zuckerstich etc. zumindest, ebenso sehr für dieses als für einen „Paracoli-“Stamm sprachen.

Wir sind jedoch bald in die Lage gekommen, alle für gewöhnlich in Betracht kommenden Infektionserreger ausschließen zu können auf Grund der Ergebnisse unserer Versuche, über die ich im folgenden eingehender berichten werde.

Immerhin glaube ich, nicht mit Unrecht diesen Fall etwas eingehender besprochen zu haben, weil er deutlich illustriert, wie notwendig es ist, wenn verdächtige Kolonieen gefunden wurden, bei bloßem Typhusverdacht gleich zu Anfang mit allen jenen Reaktionen zu beginnen, welche für die uns bekannten Erreger der Darmkrankheiten in Betracht zu ziehen sind, da sie unter Umständen allein in ihrer Gesamtheit den Ausschlag bringen werden. Diese Forderung wird um so berechtigter erscheinen, wenn ich noch beifüge, daß bei einer kurz darauf vorgenommenen Agglutinationsprobe mit Dysenterieimmunseris und dem gefundenen Stamme vollkommene Agglutination bis zu 10000 Titerhöhe erreicht wurde, ja sogar die erreichten Titerhöhen mit Flexner-Serum stets höhere waren, als dies der Einwirkung desselben Serums auf 2 typische Flexner-Stämme entsprach.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich wende mich nun zunächst den Ergebnissen der Untersuchungen jenes in Frage stehenden Bacillus zu.

Derselbe stellt ein kurzes, dickes Stäbchen dar, das gut beweglich ist, und an welchem man in geeigneten Präparaten 2—5 lange Geißelfäden darstellen kann. Es besitzt abgerundete Enden und ist etwa 3mal so lang als breit. Die Stäbchen sind mit den gebräuchlichen Anilinfarben gut färbbar und sind gramnegativ. Ungefärbte Stellen, wie man sie insbesondere an B. typhi und enteritidis, die auf Gelatine gezüchtet wurden, sehen kann, kamen hier nicht zur Beobachtung.

Bouillon wird gleichmäßig getrübt; nach längerem Stehen bildet sich ein geringer Bodensatz. Die überstehende Flüssigkeit bleibt gleichmäßig getrübt.

Wenn dieser Stamm einige Tage auf Gelatine bei 22° gezüchtet wurde und die davon abgeimpften Bouillonröhrchen bei Körpertemperatur bebrütet wurden, kam es manchmal zu einer Art Spontanagglutination; doch ließen sich die Flöckchen leicht zerteilen und die Flüssigkeit blieb auch bei weiterem Wachstum gleichmäßig getrübt. Ich will gleich hier beifügen, daß meine später zu besprechenden Agglutinationsversuche mit einer Aufschwemmung, die aus Agarkulturen in Kochsalzkarbollösung hergestellt worden war, vorgenommen wurden, und daß diese keine Tendenz zur Ausflockung zeigte, auch nach mehrtägigem Stehen der Kontrollen, diese gleichmäßig getrübt blieben. Ebenso auch mit frischen und älteren Bouillonröhrchen, in denen keine Spur einer Spontanagglutination zu sehen war, was auch stets durch Kontrollen sorgfältig beobachtet wurde. Die einige Male beobachtete Spontanagglutination, die übrigens nur selten und unter den erwähnten Umständen eintrat, konnte somit keinen wesentlichen bestimmenden Einfluß auf den Ausfall der echten Agglutinationsreaktionen haben, die wir später mit verschiedenen Immunseris erhielten.

In den Bouillonröhrchen kommt es auch nach mehrtägigem Stehen zu keiner Häutchenbildung; die Bacillen zeigen bei mikroskopischer Beobachtung kleine Verbände, meist zu zwei, selten dreien, aber keinerlei Häufchenbildung. Nachdem der Stamm mehrere Monate auf künstlichen Nährböden gezüchtet war, finden sich in der Bouillon manchmal längere Fäden, an denen eine Gliederung nicht nachzuweisen ist.

Das Wachstum auf Gelatineplatten ist polymorph, seltener weinblattartig, die opaken milchglasartigen Kolonieen überwiegen. Sticht man opake Kolonieen ab, so wachsen oft in der folgenden Generation mehrere weinblattartige und umgekehrt überwiegt wieder die opake Form ohne jede Regel. Stets ist ein zentraler Kern, ein Nabel, vorhanden. Das Wachstum erfolgt bei den opaken Kolonieen in deutlichen, lichteren und dunkleren, konzentrischen Ringschichten, der Rand ist häufig wellig gezackt. Niemals wurde jene üppige Ausbreitung, wie sie den meisten Coli-Stämmen bei mehrtägigem Wachstum eigen ist, beobachtet, die Ausbreitung ist viel begrenzter. Im durchfallenden Lichte irisieren die Kolonieen schwach. Die tiefen Kolonieen sind stets scharf umschrieben, bräunlich, meist längsoval.

Im Gelatinestich findet Wachstum im Stich und an der Oberfläche statt.

Agarplatten und Agarstich sind völlig uncharakteristisch.

Auf Kartoffel findet ein mäßig reichliches Wachstum statt in Form eines feuchten gelbbraunen Rasens.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Traubenzuckeragar wird stark vergoren, ebenso tritt starke Gasbildung im Gärkölbchen innerhalb von 24 Stunden auf.

Die Neutralrotreaktion ist positiv.

In 5-proz. Peptonwasser ist die Trübung viel geringer als die der Kontrollcolistämme, es tritt auch nach mehrtägigem Stehen nur ein geringer Bodensatz auf, der sich am Ende der 1. Woche deutlich schwarz färbt, was sich wohl in geringerem Maße bei Typhus, niemals bei den zur Kontrolle verwandten Coli-Stämmen zeigte. Ich dachte zunächst an die Abscheidung eines der Tyrosinase verwandten Fermentes, doch haben Versuche mit alkalischer Tyrosinbouillon ein negatives Resultat ergeben. Ein Häutchen wird in Peptonlösung ebenfalls nicht gebildet. Im Gegensatze zu den Coli-Kulturen sind die mit unserem Stamme beschickten Peptonröhrchen geruchlos.

Die Indolreaktion ist positiv, die Nitrosoindolreaktion negativ.

Das Verhalten auf den Barsiekowschen Nährböden stimmt in den Mannit- und Traubenzuckerröhrchen völlig mit Coli überein, ein erheblicher Unterschied besteht aber im Verhalten unseres Stammes gegenüber allen Coli-Kontrollen im Milchzucker-Barsiekow. Dieser bleibt Tage, ja fast durch 3 Wochen absolut unverändert und nimmt erst von hier ab einen Rosaton an, wobei die Nährflüssigkeit nur wenig getrübt erscheint. Alle Kontrollcolistämme zeigen schon nach 24 Stunden eine dickflockige, undurchsichtige Trübung bei völliger Rotfärbung des Nährbodens.

Die Milch wird erst am 5. Tage vollkommen zur Gerinnung gebracht, deren erste Spuren niemals vor dem 4. Tage beobachtet werden konnten.

Im Milchzuckergärkölbchen beginnt die Gasbildung erst am 2. Tage, und bleibt stets hinter jener der Kontrollcolistämme, welche mit der Gasbildung sofort einsetzten, zurück. Aehnlich verhält sich Milchzuckernutrosebouillon, nur bildet hier unser Stamm bereits am 1. Tage ein kleines Gasbläschen, das aber nicht einmal die ganze Kuppe füllt.

Auf Endoagar wächst unser Stamm fast farblos und ist von frischen Paratyphus-B-Kulturen, welche wir gerade zu jener Zeit aus Stühlen züchteten, nicht zu unterscheiden.

Auf Drigalski-Agar wird der Nährboden sehr schwach alkalisch, das Wachstum ähnelt sehr jenem der Typhusbacillen.

Lackmusmolke erscheint am 1. Tage schwach sauer, doch schon am 2. Tage erscheint wieder die neutrale Farbe, und erst nach 14 Tagen bleibt eine leicht saure Reaktion bestehen.

Aus dem Vorstehenden geht nun ohne allen Zweifel hervor, daß wir in unserem Falle ein Bakterium aus der Coli-Gruppe vor uns haben, welches sich aber in mehreren biologischen Eigenschaften von seinen typischen Verwandten unterscheidet, wodurch es sich insbesondere dem Bacterium paratyphi B nähert, von welchem es sich vornehmlich nur durch die positive Indolreaktion und Milchgerinnung, welche allerdings erst am 5. Tage eintritt, insbesondere aber durch sein serologisches Verhalten, unterscheidet.

Dieser Coli-Stamm zeigte speziell in serologischer Beziehung ein so seltenes und merkwürdiges Verhalten, so daß mir eine eingehendere Besprechung dieses Coli-Stammes wohl am Platze zu sein scheint.

Ueber Beobachtungen, daß Bakterien aus der Coli-Gruppe manchmal durch spezifisch wirksame Sera, insbesondere durch Typhussera beeinflußt, d. h. mitagglutiniert werden, sind bereits eine Reihe von Publikationen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

erflossen, und ich bin daher genötigt, auf die Literatur, soweit dies notwendig und mir diese letztere zugänglich war, einzugehen.

Vorausschicken möchte ich noch, daß fast nur Bakterien aus der sogenannten „Paracoli-Gruppe" in höheren Verdünnungen von Typhusimmunseris beeinflußt werden. Typisches Coli wird wohl meist nur in geringen Verdünnungen, und zwar solchen, die sich unter hundertfach halten, mitbeeinflußt.

Aber auch die Mitagglutination von typhusähnlichen Coli-Bacillen ist nach den Literaturangaben selten höher als in 100—200-facher Verdünnung. Höhere Werte (400—1000 und darüber) für die Mitagglutination eines Paracoli-Stammes durch ein Typhusimmunserum gehört schon zu den größten Seltenheiten. Paracolistämme mit mehr oder minder ausgeprägten Merkmalen der Typhusgruppe sind von einer Reihe von Forschern gefunden worden, insbesondere von Kitasato, Pasquale und Kruse, Silvestrini, Pansini, Holz, Dunbar, Germano und Maurea, Lösener, Durham, Rodet und insbesondere von Sternberg, welcher aus 3 typhusverdächtigen Wässern 3 Coli-Stämme isolierte, welche zwar Traubenzucker vergären, aber in ihren sonstigen Eigenschaften dem Typhusbacillus außerordentlich nahestehen.

Derartige Befunde in der Natur im Verein mit experimentellen Beobachtungen haben denn auch einige Autoren, wie erwähnt, veranlaßt, für die Identität des Coli- und Typhusbacillus einzutreten, wie dies Farchetti, Smith, Cassagrandi, Rodet und andere getan haben.

Rodet isolierte 3 Coli-Stämme, die mit Coli- und Typhusserum hochagglutinierten, und er erhielt, als er sich mit diesen Stämmen Immunsera herstellte, Sera, welche Typhusbacillen stark agglutinierten. Aus diesem Grunde glaubt Rodet an eine Identität der Coli- und Typhusbacillen, resp. an eine Uebergangsmöglichkeit des einen Stammes in den anderen.

Rodet und Lagriffont, Bruns und Kayser etc. fanden, daß hochwertige Immunsera ihnen nahestehende Stämme mitagglutinieren, und die beiden letzteren Forscher schlagen für die Praxis die Verwendung von Kaninchenseris mit mittlerer Titerhöhe vor.

Auch die von Sternberg aus verdächtigem Wasser isolierten typhusähnlichen Paracoli-Stämme werden bis zu einer Verdünnung von 1 : 1000 von Typhusserum mitagglutiniert.

Jatta fand bei zahlreichen Untersuchungen, daß Sera von Tieren, welche mit einem bestimmten Coli-Stamme immunisiert wurden, auch meist nur diesen einen Stamm beeinflussen. Typhus wird nur von solchen Coli-Seris agglutiniert, deren Coli-Stämme ihrerseits von Typhusserum beeinflußt werden.

Für die absolute Dignität der Diagnostik hochwertiger Immunsera tritt Lüdke ein. Dieser Autor fand ferner, daß manchmal normales Rinderserum Dysenteriebacillen in Verdünnungen bis zu 200 agglutiniert. Aehnlich sprechen sich Klemens und Mahler aus, und Müller konnte niemals eine auch nur erheblichere Einwirkung von Typhus oder Dysenterieseren auf die beiden heterologen Stämme beobachten.

Lipschütz untersuchte eine Reihe von Typhusimmunseris auf ihre Agglutinationswirkung gegenüber Coli-Stämmen. Er fand, daß der Gehalt der verschiedenen Sera an solchen „Nebenagglutininen" sehr verschieden war. Während beispielsweise Immunserum „Elsa" verschiedene Paracolistämme bis zur Verdünnung 400 agglutinierte, fehlte dem völlig gleichwertigen Serum „Zoroaster" jede Agglutinationswirkung auf die-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

selben Paracolistämme, obgleich beide Typhusimmunsera von Pferden stammen, welche mit demselben abgetöteten Typhusstamm immunisiert worden waren. Lipschütz folgert daraus, daß der Gehalt eines Immunserums an Nebenagglutininen hauptsächlich von zwei Momenten abhängig sei: „Einmal, ob der zur Immunisierung verwendete Typhusstamm, mit den sogenannten typhusähnlichen Stämmen identische Protoplasmagruppen besitzt, resp. von der Menge letzterer, und ferner nicht nur von der innerhalb verschiedener Tiergattungen, sondern auch zwischen Tieren derselben Species höchst schwankenden Empfänglichkeit, oder in der Ehrlichschen Ausdrucksweise, dem möglichen Besitze von entsprechenden Rezeptoren für die verschiedenen Bestandteile der zur Immunisierung verwendeten Bakteriensubstanz."

Ein Immunserum wird gewöhnlich einen hohen Gehalt an Hauptagglutinin und nur wenig Nebenagglutinine enthalten, doch kann das quantitative Verhältnis beider zueinander auch sehr nahestehen, weshalb man immer möglichst mit Endverdünnungen arbeiten soll.

Die verschiedenen Stämme sind sehr verschieden in bezug auf ihre „agglutinable Substanz" und kommt diesem Umstande beispielsweise die Größe der sogenannten „Hemmungszone der Agglutination" sicher eine wichtige Rolle zu, die nicht bloß, wie die meisten Autoren annehmen, im Serum allein begründet ist.

Eine Einwirkung der Cholera und Typhusimmunsera auf entferntere Stämme, wie etwa Staphylokokken und Streptokokken, Vibrionen, Proteus-Arten[1]) etc. konnte Lipschütz niemals beobachten.

Nach den Untersuchungen von Pfeifer und Kolle ist die Agglutination eine Funktion der Virulenz des Stammes, und Neufeld konnte zeigen, daß ein hochvirulenter Streptokokkenstamm, der der Agglutination Widerstand leistete, nach erfolgter Virulenzverminderung bis zu 20000 agglutiniert wurde.

Heute ist es bereits eine bekannte Tatsache, daß insbesondere durch Weiterzüchtung auf künstlichen Nährböden schwer agglutinierbare Stämme zu leicht agglutinablen gemacht werden können, was meist auch mit einer Abnahme der Virulenz des Stammes Hand in Hand geht. Ich selbst konnte vor kurzem[2]) ähnliches über einen derartigen Dysenteriestamm berichten. Simitzky nimmt für das Zustandekommen der Nebenagglutinine an, daß die Typhusbacillen neben dem Typhusantigen auch die der Gruppennachbarn enthalten, deren anhaltende Einverleibung in geringen Mengen schließlich eine Anhäufung der entsprechenden Immunkörper bewirkt, und er nennt sie Gruppenimmunisine.

Pfaundler bezeichnet die Wirkung der Immunsera auf verwandte Arten als Gruppen- oder Familienagglutination.

Pfeiffer und Kolle glauben, daß in der Nebenwirkung der Immunsera eine Gattungsverwandtschaft der Bakterien zum Ausdruck komme, die man möglicherweise zur Aufstellung eines natürlichen Systemes der Bakterien verwenden könne.

Zupnik tritt in einer umfangreichen Arbeit, in der ein enormes Material verarbeitet wurde, dafür ein, daß alle bisher als artspezifisch aufgefaßten Immunitätsreaktionen und pathogenetischen Eigenschaften streng- oder zumindest gattungsspezifisch sind.

---

1) Lubowski und Steinberg berichten über einen aus Otitis gezüchteten Proteus-Stamm, dessen Immunserum Typhus noch in 1000-facher Verdünnung agglutinierte. Die Richtigkeit dieser Beobachtung blieb übrigens nicht unwidersprochen.

2) Mitt. d. Ver. d. Aerzte in Steiermark, 1910.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

So ist die Agglutination nicht artspezifisch, sondern zumindest für alle verwandten Arten einer Gattung charakteristisch, ebenso wie dies auch für die Bakteriolysine, Präzipitin- und Antitoxinreaktionen etc. zutreffe. Ja unter Umständen könne der gattungsspezifische Titer sogar höhere Werte aufweisen als der artspezifische. Demgemäß sei auch die Widalsche Reaktion eine Gattungsreaktion, indem die betreffenden Sera neben dem korrespondierenden Infektionserreger auch andere gattungsverwandte Arten spezifisch agglutinieren.

Mit dieser Gattungsspezifität der Immunitätsreaktionen gehe auch das „ätiologische Korrelationsgesetz" Hand in Hand, welches sich darin äußert, daß gattungsverwandte Arten immer nur einander sehr ähnliche gattungsverwandte Krankheitsprozesse erzeugen.

Nach Zupnik haben wir spezifische und nichtspezifische Gattungsmerkmale zu unterscheiden, von denen das gattungsspezifische ausschließlich den Arten einer und derselben Gattung, aber niemals anderen außer der Gattung stehenden Arten zukommt, wie dies beim nichtspezifischen Gattungsmerkmal der Fall ist, das sich auch auf andere Gattungen erstreckt.

Sind solche Merkmale mehreren natürlich aneinander zu reihenden Gattungen eigen, so sind sie familienspezifisch.

Jedoch müssen diese gattungs- oder familienspezifischen Merkmale absolut nicht bei allen Arten einer Gattung, sondern nur bei der Mehrzahl derselben zum Ausdrucke kommen, weil sie den nichtspezifischen und bei allen Arten der Gattung vorhandenen Merkmalen unterlegen sind. Auf Grund der in allen Reaktionen zum Vorschein kommenden Gattungsmerkmale glaubt Zupnik, zur Aufstellung eines natürlichen Systems der Bakterien gelangen zu können, und er selbst gibt einige Beispiele dieser Einteilung.

So wäre z. B. die Typhusgattung, in die er die Paratyphusgruppe, Enteritis-Gruppe etc. einbezieht und in mehrere Arten aufteilt, durch folgende spezifische Gattungsmerkmale charakterisiert:

1) Agglutination.
2) Präzipitation.
3) Darm als Prädilektionsorgan.
4) Aehnlichkeit der pathologisch-anatomischen Erscheinungen.

Eine eigene Gattung bilden die Coli-Arten, die mit der Typhusgattung eine Familie bilden, und Typhus- und Coli-Sera sind auch nach Zupnik auf den jeweilig heterologen Stamm fast völlig unwirksam. Wo aber eine solche Einwirkung zu sehen ist, da handelt es sich um Grenzstämme, die je nach dem Ausfall auch wirklich der einen oder anderen Gattung zugezählt werden müssen, so daß z. B. eine Anzahl Coli-Bakterien sich als Angehörige der Typhusgattung repräsentieren. Es weist also die erhöhte Agglutinationskraft eines Typhusserums auf einen Coli-Stamm diesen in die Typhusgattung.

Als einen weiteren Beweis für die berechtigte Trennung der Typhus- und Coli-Arten in zwei getrennte Gattungen auf Grund der Gattungsspezifität der Agglutination führt Zupnik an, daß die Paratyphuserreger den Coli-Bakterien kulturell sehr nahe stehen, und wenn typhöse Sera überhaupt einen Einfluß auf Coli-Bakterien hätten, dann müßte er vorwiegend bei den paratyphösen Seren zum Ausdruck kommen, was jedoch nicht der Fall ist.

Eine ganz eigene Gattung bilden nach Zupnik die Dysenteriearten, die von der Coli-Typhusfamilie scharf geschieden sind.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sobernheim und Seligmann beobachteten zunächst eine bereits bekannte Tatsache, daß die Agglutination im Bereiche der Enteritis-Gruppe im allgemeinen spezifische Resultate liefert und daß sie eine Scheidung dieser Bakterien in die beiden Typen Bacterium enteritidis Gärtner und Bacterium paratyphi gestattet. Zugleich aber wird festgestellt, daß die Agglutination der Gärtner-Stämme wenig regelmäßig und einheitlich verläuft, was teils auf Besonderheiten der Sera, teils auf ungleiches Verhalten der Kulturen zurückzuführen ist. Vorwiegend lassen sich 2 Gruppen auseinanderhalten, von denen die eine leicht und fast mit allen Gärtner-Seris reagiert (Rattenschädlinge), während die andere nur schwer agglutinabel erscheint. Lebende Bacillen liefern polyvalente Sera, einige Sera aber kehren das Agglutinationsverhältnis zu den beiden oben erwähnten Gruppen direkt um, und es müssen daher biologische Eigentümlichkeiten dieses unterschiedliche Verhalten der Agglutinierbarkeit bedingen und nicht einfach die leichtere oder schwerere Agglutinierbarkeit der Stämme selbst. Es gibt also unter den Gärtner-Stämmen Varietäten mit wohlcharakterisierten Merkmalen. Der Gärtner-Typus besitzt offenbar einen komplizierten, sehr variablen Rezeptorenapparat. Weiterhin sagen die genannten Autoren wörtlich: „War es bei allen diesen Kulturen zweifelhaft, inwieweit die festgestellten biologischen Besonderheiten und Differenzen sich aus einem gemeinsamen Typus entwickelt hatten, so konnten wir bei 2 Gärtner-Stämmen einen Umwandlungsprozeß in allen Stadien verfolgen. Nach agglutinablem und antigenem Verhalten repräsentierten diese Stämme, als sie in unseren Besitz gelangten, einen Sondertypus, der nicht mehr als Gärtner zu erkennen war, auch in kultureller Hinsicht bestanden kleine Abweichungen. Mit der Zeit erfolgte die Rückbildung zum Gärtner-Typus, wobei es uns gelang, aus der Uebergangskultur eine Reihe von Tochterstämmen herauszuzüchten, die nach Agglutinierbarkeit, Agglutininbildung und kulturellen Eigenschaften den verschiedensten Uebergangs- und Umwandlungsstufen entsprachen. In einem Falle konnten wir alsdann abermals die Umbildung des Gärtner- zum Sondertypus in ihren Anfängen verfolgen, wogegen die Umwandlungsprodukte des anderen Stammes bisher konstant blieben."

Ein anderer Stamm, der ganz als Sonderstamm angesehen werden mußte, weil weder Paratyphus B- noch Gärtner-Serum ihn agglutinierten, und auch das entsprechende Immunserum nur auf den isohomologen Stamm wirksam war, reagierte später auf die gleichen Sera in ausgesprochener Weise.

Im allgemeinen wurden durch geeignete Gärtner-Sera alle Angehörigen dieser Gruppe agglutiniert und Typhus mitagglutiniert, Paratyphus A und B aber unberührt gelassen.

Ueberraschenderweise aber fanden sich 2 Sera, welche auch die Vertreter der Paratyphusgruppe stark beeinflußten und ebenso auch Typhus, und es waren sämtliche spezifischen Grenzen der Agglutination wie ausgelöscht.

Am wichtigsten erscheinen aber Sobernheim und Seligmann jene Befunde, welche ihnen zeigten, daß eine Reihe von Paratyphusstämmen, die zunächst in typischer und spezifischer Weise nur auf Paratyphusserum reagierten, unter Umständen eine starke Herabsetzung und fast völlige Einbuße dieser Reaktionsfähigkeit erleiden, dafür aber in entsprechendem Maße agglutinatorische Fähigkeiten für Gärtner-Sera erwerben. Die Autoren

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

besitzen Stämme, die ursprünglich reiner Paratyphus waren und jetzt nur mehr mit den meisten Gärtner-Seris agglutinieren.

Dabei aber ist bemerkenswert, daß das antigene Vermögen den Wandlungen der Agglutinierbarkeit nicht parallel geht. Es wird geschwächt, bewahrt aber vollen Paratyphuscharakter. Serum von Doppelstämmen beeinflußt ausschließlich Paratyphus, besonders aber die Doppelstämme selbst, niemals Gärtner. Demgegenüber liefern Kontrollmischkulturen von Gärtner- und Paratyphusstämmen immer ein Mischserum.

Es gibt genügend Beispiele dafür, daß ein und derselbe Stamm von verschiedenen Untersuchern einmal für Paratyphus, ein andermal für einen Gärtner-Stamm erklärt wurde. Sobernheim und Seligmann konnten aus einer Paratyphusreinkultur einen reinen Gärtner-Stamm und umgekehrt aus reinen Gärtner-Stämmen direkt reine Paratyphen herauszüchten, die auch antigen den reinen Typus darstellten. Später nahmen einige dieser Paratyphusstämme wieder vollkommene Gärtner-Agglutinierbarkeit an.

Diese Umwandlung wurde bisher nur an alten Laboratoriumskulturen konstatiert, die frischen Stämme sind streng spezifisch.

Aus diesen Literaturangaben geht zunächst die bekannte Tatsache hervor, daß die spezifischen Grenzen der Agglutinationsreaktion innerhalb jener hierbei in Betracht gezogenen Bakteriengruppen tatsächlich in einzelnen, und zwar nicht zu seltenen Fällen verwischt erscheinen, oder mit anderen Worten, es gibt Bakterienstämme, die in ihrem agglutinatorischen Verhalten Beziehungen zu verschiedenen sonst spezifisch wirksamen Immunseris aufweisen, oder aber auch sich deren Einfluß entziehen.

Ein derartiges Verhalten findet sich teilweise auch bei dem von mir aus Wasser gezüchteten Coli-Stamme.

Die folgende Tabelle gibt einen Auszug meiner Versuchsprotokolle wieder; die einzelnen Versuche, welche des öfteren wiederholt wurden, haben stets annähernd dieselben Resultate wiederkehren lassen, weshalb ich dieselben in Form einer Uebersichtstabelle wiedergebe.

Uebersichtstabelle der Agglutinationswirkung einiger Sera auf den homologen und heterologen Stamm.

Wirkung des Immunserums auf	Typhus S.	Paraty A S.	Paraty B S.	Coli O[1]) S.	Coli S.	Flexner-Kruse S.	Flexner S.	Enteritis S.
den homolog. Stamm	20 000	400	6500	200 000	50 000	1000 200	3000	4000
Typhus		θ	θ	166	θ	θ	θ	θ
Paraty A	θ		θ	θ	θ	θ	θ	θ
Paraty B	θ	θ		θ	θ	θ	θ	θ
Coli O[1])	**500**	θ	θ		**10 000**	**1000**	**10 000**	θ
Coli (Laboratoriumsstamm)	θ	θ	θ	**1000**		**100**	**200**	θ
Kruse	θ	θ	θ	θ	θ		θ	θ
Flexner	**200**	θ	θ	**10 000**	**5000**			θ
Enteritis	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	

Bei Betrachtung der Uebersichtstabelle sehen wir zunächst eine starke Beeinflussung unseres Coli-Stammes durch Coli-Immunserum

1) Coli O bezeichne ich den neuen Stamm nach dem Fundorte.

Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

und weiterhin eine ebensolche, ja sogar relativ viel höhere durch das Flexner-Serum, welches auf zwei typische Flexner-Stämme nur in viel geringerem Maße agglutinierend einzuwirken vermag.

Aber auch Typhusimmunserum agglutiniert diesen Coli-Stamm noch in 500-facher Verdünnung.

Ein diesem Stamm isohomologes, sehr hochwertiges Kaninchenserum bestätigt im großen und ganzen die eben mitgeteilten Resultate insofern, als es die entsprechenden heterologen Stämme, deren Immunsera auf den Coli-Stamm wirksam waren, auch seinerseits wieder beeinflußt. Auch hier sehen wir wieder entsprechende Verhältnisse, indem der Flexner-Stamm am stärksten, Coli-Bacillen weniger stark und Typhusbacillen nur in geringer Verdünnung von diesem Immunserum beeinflußt werden.

Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, daß der Coli-Stamm O sowohl mit den Flexner-Stämmen als auch mit Bacterium coli und Typhus in allerdings quantitativ verschiedenem Ausmaße Protoplasmaeigentümlichkeiten, oder wenn auch wir so sagen dürfen, Protoplasmagruppen gemeinsam hatte, die sich sowohl in ihren agglutininbindenden als auch -bildenden Eigenschaften recht nahe stehen.

Aber noch eine andere auffallende Tatsache bleibt bestehen.

Nach der im allgemeinen gültigen Auffassung beeinflussen nämlich Immunsera heterologe Stämme um so stärker, je näher verwandt die beiden Bakterienstämme einander sind, und gerade diese ziemlich häufig beobachtete Mitagglutination war mit Ursache, daß man ganze Bakteriengruppen zueinander in nahe verwandtschaftliche Beziehung brachte, wie dies beispielsweise mit den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe geschehen ist.

Eben von dieser Gruppe werden aber die Dysenteriebacillen im allgemeinen scharf getrennt und ihre direkten verwandtschaftlichen Beziehungen mehr oder weniger in Abrede gestellt.

Lenz schreibt darüber im Handbuche der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, II. Erg.-Bd.: „Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, bilden die Dysenteriebacillen eine Gruppe sehr nahe miteinander verwandter Bakterienspecies. Trotz mancher Aehnlichkeiten ihrer Kulturen ist es deshalb meines Erachtens nicht angängig, die Dysenteriebacillen als eine Unterabteilung der Typhus-Coli-Gruppe anzureihen, sie bilden vielmehr eine selbständige und jener gleichwertige Gruppe."

Auch Zupnik, der doch der Spezifität der Agglutinationsreaktion eine beträchtlich weitere Grenze zieht, sondert die Dysenteriebacillen von der Typhus-Coli-Familie als eigene Gattung ab, und mein Befund läßt sich wohl nicht unter den von ihm aufgestellten Begriff der Gattungsspezifität der Immunsera subsumieren.

Durch die auffallende Erscheinung, daß unser Bakterienstamm, den wir seinem morphologischen und physiologischen Verhalten nach in die Coli-Gruppe stellen und von der Dysenteriegruppe scharf trennen müssen, durch ein Dysenterieserum einerseits in so weitgehender Weise agglutinatorisch beeinflußt wird, andererseits, daß dessen homologes Serum wieder typische Vertreter der Flexner-Gruppe stark mitagglutiniert, halte ich mich für berechtigt, an die Frage der Spezifität der Immunsera einige Erörterungen zu knüpfen.

Diesen Ueberlegungen muß ich nur noch die folgende Beobachtung vorausschicken, wobei ich gleichzeitig auf die von Lipschütz aus-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gesprochene Ansicht über die Entstehung von Nebenagglutininen verweise (p. 356).

Von den in der Uebersichtstabelle angeführten Immunseris waren nämlich nur die für Paratyphus A und B, enteritis und coli O-Serum im Institute selbst hergestellte Kaninchen-Immunsera, während die anderen Sera aus Wien und Krakau stammen und Pferdesera sind.

Da ich nun zur Zeit jener Versuche gerade mehrere hochwertige Typhusimmunsera, die vom Kaninchen gewonnen waren, zur Verfügung hatte, so machte ich mit diesen Kontrollversuche.

Dabei kam ich zu dem interessanten Ergebnisse, daß keines dieser Sera, obgleich einige davon beträchtlich hochwertiger waren als das Wiener Typhusserum, auch nur in geringen Verdünnungen unseren Coli-Stamm O mitagglutinierte, obwohl dieser vom Wiener Serum bis 500 völlig ausgeflockt wurde.

Es scheint demnach bei dem Zustandekommen der Nebenagglutinine außer der dem Bakterienstamme eigenen und für ihre Entstehung wichtigen antigenbildenden Protoplasmaeigenheiten doch auch im Sinne Lipschütz' der Tierspecies resp. der Empfänglichkeit derselben für diese Art des Antigens im speziellen Falle eine nicht untergeordnete Rolle zuzukommen.

Unter Spezifität der Agglutinationsreaktion in der Bakteriologie verstehen wir zunächst die Möglichkeit, mit Hilfe entsprechender Immunsera jene Bakterienstämme, welche in eine bereits als solche abgegrenzt erscheinende Formengruppe gehören, als zugehörige Stämme identifizieren und von anderen, namentlich auch verwandten Gruppen abgrenzen zu können.

Es bestehen aber zwischen einzelnen von den Systematikern abgegrenzten und abgetrennten Formengruppen auch untereinander vielfach wechselseitige Beeinflussungen der entsprechenden Immunsera auf die jeweils heterologen Stämme, die in einzelnen Gruppen, wie in der Enteritis-Paratyphus- und Typhusgruppe fast regelmäßig in Erscheinung treten, und auf Grund dieser Tatsache hat Zupnik versucht, der Spezifität der Agglutinationsreaktionen insofern einen weiteren Spielraum einzuräumen, als er sie als streng gattungsspezifisch, also als eine für mehrere eng verwandte Formengruppen als charakteristisch hinstellt.

Diese Auffassung über Gattungsspezifität der Agglutinationsreaktion besteht jedoch nicht zu Recht, denn wir begegnen der Mitagglutination manchmal auch zwischen Formengruppen, welche sowohl nach ihren sonstigen Merkmalen voneinander gut unterschieden sind und bei denen andererseits die Mitagglutination für gewöhnlich fehlt und nur ausnahmsweise in Erscheinung tritt.

Wir können nach dem Stande unseres heutigen Wissens der Spezifität der Agglutinationsreaktion keineswegs mehr jene absoluten oder engen Grenzen zu erkennen wie ehedem; denn die Tatsachen lehren uns, daß diese nach zwei Richtungen hin eine Störung erleiden kann, und zwar einmal durch das Phänomen der Mitagglutination, ein zweites Mal durch die Inagglutinabilität eines Stammes und dadurch können ihre Grenzen erweitert oder aber auch eingeengt werden.

Eine Erklärung für das Phänomen der Mitagglutination müssen wir in verwandtschaftlichen, entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen suchen, und dann wird uns auch diese Erweiterung der Grenzen für die Spezifität der Agglutinationsreaktionen nicht wundernehmen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eine gewiß streng spezifische Reaktion ist die Präzipitinreaktion, und es fällt niemandem ein, diese ihre Spezifität deswegen in Frage zu ziehen, weil beispielsweise ein Antimenschenserum auch mit dem einiger menschenähnlicher Affen eine gleiche, wenn auch schwächere Reaktion liefert. Es kommen hierbei eben nur alte verwandtschaftliche Beziehungen zum Ausdrucke; beiden Formen ist der Besitz ähnlich gebauter Eiweißkörper eigen, der sich in der Entstehungsgeschichte beider Formen begründet, denen eine gemeinsame Stammform eigen war, von der aus gemeinsame, identische Merkmale auf die Deszendenten übertragen und von diesen festgehalten wurden.

Auch bei der Agglutination und Mitagglutination kommen lediglich verwandtschaftliche Beziehungen zum Ausdrucke, die den Besitz ererbter identischer Protoplasmagruppen bei zwei heterologen Stämmen voraussetzen, und naturgemäß wird diese Reaktion ihre absolute Grenze erst dort finden, wo diese verwandtschaftlichen Merkmale so weit verwischt sind, daß sie nicht mehr reaktionsfähig sind.

Dabei müssen wir allerdings berücksichtigen, daß die einzelligen Bakterien, die sich durch einfache Teilung fortpflanzen, erworbene Eigenschaften leichter und rascher vererben können, daß bei ihnen die Tendenz, Varietäten zu bilden, viel größer ist. Damit ist aber immer ein um so größerer Verlust eines Teiles der arteigenen ererbten Eigenschaften verbunden, je mehr die neuen Merkmale in den Vordergrund treten und konstant werden. Eben aus diesem Grunde finden wir auch die Mitagglutination im allgemeinen nur auf einen engen Formenkreis beschränkt, und soweit unsere Erfahrung reicht, nur auf Gruppen beschränkt, die wir auch sonst einander verwandtschaftlich nahe stehend betrachten. Unter den nächstverwandten finden wir sie am häufigsten wiederkehrend, und scheint dann ihr häufiges Vorkommen allerdings auf sehr nahe Verwandtschaft hinzudeuten, aber eine Spezifität zur strengen Abgrenzung wohlcharakterisierter Gruppen kann dieser Reaktion nicht zukommen, denn wir begegnen gar nicht zu selten dem Phänomene der Mitagglutination auch zwischen solchen Formengruppen, bei denen sie im allgemeinen fehlt.

Für diese Erscheinung können wir drei Möglichkeiten in Betracht ziehen. Einmal konnten zwei solche heterologe Stämme die stets vorhandenen, aber verkümmerten ererbten Protoplasmagruppen der gemeinsamen Stammform wieder ausbilden, oder zweitens unter dem Einflusse geänderter, aber gleicher Lebensbedingungen gleichsinnig weiter entwickeln, und schließlich wäre auch ein direkter unmittelbarer Rückschlag in die gemeinsame Stammform, ein Atavismus, denkbar.

In jedem dieser Fälle würden zwei Stämme verschiedener, aber verwandter Arten miteinander gemeinsame Merkmale, sagen wir identische Protoplasmagruppen, aufweisen, die sie sich in ihrer Anlage neben den arteigenen Merkmalen bewahrt haben, und es wäre damit auch die sonst unverständliche Agglutinationswirkung mancher Immunsera über die Artgrenze und die Beobachtung Jattas, daß von Coli-Serum nur jene Typhusstämme mitagglutiniert werden, deren Immunserum ihrerseits wieder den betreffenden Coli-Stamm agglutinieren, erklärt.

Daß wir diesem Besitze identischer ererbter Protoplasmagruppen bei ausgebildeten Rassen einer Art und mithin auch der Mitagglutination am häufigsten, bei getrennten Arten seltener begegnen werden, liegt in der Natur der Sache.

Für das Zustandekommen der Mitagglutination genügt aber die

Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

verwandtschaftliche Abstammung zweier Arten als solche nicht, sonst müßten wir ihr bis zu einer gewissen Grenze regelmäßig begegnen, sondern sie setzt den Besitz stammverwandter identischer Protoplasmagruppen, und zwar in einer bestimmten Ausbildung voraus, deren letzte veranlassende Ursache häufig geänderte Lebensbedingungen sind.

Die Spezifität der Agglutinationsreaktion kann aber auch nach der entgegengesetzten Richtung eine Störung erleiden, die durch die Variation, durch die Bildung der Varietät verursacht wird.

Jede Art hat ihre arteigenen charakteristischen Merkmale, unter anderem arteigene Protoplasmagruppen, welche wieder bei Entstehung der Immunsera in Betracht kommen.

Bei Entstehung jeder neuen Spielart werden die arteigenen Merkmale auf Kosten der neuen zurückgedrängt oder umgebildet, und je beständiger diese neuen Merkmale werden, desto mehr wird der Artcharakter verleugnet, je variabler diese sind, desto eher kehren die ererbten Artmerkmale wieder, um so leichter wird der Rückschlag stattfinden.

Die Erwerbung solcher neuen Eigenschaften kann bei einer Spielart so weit gehen, daß sie nur mehr durch ihr eigenes isohomologes Serum agglutiniert wird, und erst geänderte Lebensbedingungen, etwa Züchtung auf künstlichen Nährböden, Verlust der Virulenz etc. bringen den teilweisen oder völligen Verlust der neuen noch nicht konstant gewordenen Eigenschaften mit sich und die alten ererbten Artcharaktere kommen wieder zum Vorschein, wofür ich in den Beobachtungen Sobernheims und Seligmanns einen eindeutigen Beweis erblicke.

Vielleicht gehört auch die Inagglutinabilität hochvirulenter Stämme hierher, die vielfach, wie bekannt, bei künstlicher Weiterzüchtung und nach teilweisem Verluste ihrer Virulenz zu leicht agglutinablen werden können.

Im allgemeinen werden wir sagen können, daß die Wirkung der Immunsera um so spezifischer in Erscheinung treten wird, je geschlossener sich eine Art, eine Rasse oder Varietätengruppe repräsentieren wird und je einheitlicher ihre ausgeprägten Charaktere sind, wie beispielsweise in der Typhusgruppe; je mehr Varietäten eine Bakteriengruppe zusammenschließt, wie etwa die Coli-Gruppe, desto variabler werden die gemeinsamen arteigenen Merkmale ausgeprägt und desto variabler wird auch der Ausfall der Agglutinationsreaktionen sein, ja sie kann bei zwei nächstverwandten Stämmen völlig verschieden sein, wie aus den Beobachtungen Sobernheims und Seligmanns für die Enteritis-Gruppe hervorgeht.

Für die Systematik können die Tatsachen der Mitagglutination nicht unberücksichtigt bleiben, und es wurde schon von mehreren Autoren, so insbesondere von Zupnik, wie wiederholt erwähnt, der Versuch gemacht, diesen gerecht zu werden.

Leider aber herrscht in der Bakteriologie noch eine große Willkür in der Anwendung des Begriffes Art. Nach den Befunden Sobernheims und Seligmanns haben wir beispielsweise in der Paratyphusgruppe höchstwahrscheinlich nur eine Rassenbildung vor uns, deren Rückschläge bei künstlicher Fortzüchtung den Enteritis-Charakter immer mehr erkennen lassen.

Und gerade bei künstlich fortgezüchteten Stämmen heute noch so getrennt erscheinender Bakterienstämme dürfte vielleicht das Nachforschen nach dem Auftreten der Mitagglutination wertvolle Anhaltspunkte für

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die engere systematische Stellung resp. zur Artabgrenzung mancher Gruppen geben.

Denn Eines dürfen wir aus den uns bekannten Tatsachen niemals vergessen, daß die im besonderen strenge Spezifität der Immunitätsreaktionen, so insbesondere die Agglutination selbst den Eigentümlichkeiten der Varietät oder Varietätengruppen, d. h. ihren neu erworbenen Eigenschaften, Rechnung trägt, und daß diese Reaktion nur zu leicht fälschlich zu einer Artabgrenzung benutzt wird, die sich dann aber um so früher als nichtbestehend erweisen muß, je variabler, je inkonstanter die neu erworbenen Charaktere solcher Varietäten oder Rassen waren.

Für die Praxis ist diese Erkenntnis gewiß nicht angenehm, immerhin aber wertvoll. Im allgemeinen würden wir aus unserer hypothetischen Ueberlegung folgende Schlüsse ziehen können.

1) Das Phänomen der Mitagglutination beruht in erster Linie auf dem Vorhandensein identischer ererbter oder atavistischer Protoplasmagruppen, die in ihrer Anlage auf gemeinsame Stammformen zurückgehen. Dabei müssen diese ererbten Plasmagruppen nicht unbedingt jenen der Stammform identisch sein, sondern sie können von zwei heterologen Stämmen, die unter gleichen Lebensbedingungen stehen, im Sinne der Anpassung gleichsinnig modifiziert und weiterentwickelt werden.

2) Ein spezifisches Immunserum wird auf einen heterologen Stamm um so intensiver einwirken können, je mehr identische in ihrer Anlage vererbte oder atavistische Protoplasmagruppen beide Stämme aufweisen. Diese ererbten identischen Plasmagruppen werden wir am häufigsten bei Rassen oder Varietätengruppen einer Art antreffen, weil ihnen die arteigenen Merkmale als Stammcharaktere in mehr oder minder starkem Ausmaße noch anhaften, und wir werden auch dort dem Phänomen der Mitagglutination am häufigsten begegnen.

3) Die Spezifität der Agglutinationsreaktionen kann nach zwei Richtungen gestört erscheinen. Einmal durch die Mitagglutination heterologer Stämme und dann durch Ausbleiben der Agglutination bei Ausbildung neuer Varietäten innerhalb einer geschlossenen Bakteriengruppe, wenn bei diesen Varietäten die Erwerbung der neuen Merkmale auf Kosten der arteigenen vor sich geht, oder diese erheblich zurückdrängt.

Literatur.

Ballner, Archiv f. Hyg. Bd. 51. 1904.
Biberstein, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898.
Bruns u. Kayser, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903.
Cassagrandi, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Bd. 31. 1902.
Donna, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 46. 1908.
Escherich u. Pfaundler, Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 2. 1903.
Farchetti, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. 36. 1905.
Grimm, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910.
Jatta, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900.
Klemens u. Mahler, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 58.1907.
Kolle, Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 1. 1903.
Kutscher, Handb. d. pathog. Mikroorg. Ergänz.-Bd. 1. 1906.
Lenz, Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 2. 1903; Bd. 4. 1904; Ergänz.-Bd. 2. 1909.
Lipschütz, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904.
Löffler, Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 19. 1896.

Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Lösener, Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 11. 1895; Bd. 12. 1896.
Lubowski u. Steinberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904.
Lüdke, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 38. 1905; Bd. 40. 1906.
Neufeld, Handb d. pathog. Mikroorg. Bd. 2. 1903.
Paltauf, Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 4. 1904.
Pfaundler, Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 4. 1904.
Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20 u. 21. 1896.
Porcile, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 50. 1905.
Posselt, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. 34. 1904.
Pringsheim, Die Variabilität niederer Organismen. Berlin (Springer) 1910.
Rodet u. Lagriffont, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. 33. 1903.
Scheller, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910.
Simitzky, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. 43. 1909.
Sobernheim u. Seligmann, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. Bd. 6. 1910.
Spät, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910.
Sterling, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 22. 1897.
Stern, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 24. 1898.
Sternberg, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900.
Tsuda, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 48. 1909.
Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 1. 1903.
Zupnik, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 49. 1905; Bd. 52. 1906.

Nachdruck verboten.

Ueber die Anwesenheit und den Nachweis von tuberkulären Sensibilatoren in den Extrakten aus menschlichen skrofulösen Lymphdrüsen [1]).

[Aus der medizinischen Klinik der Universität Genua
(Vorstand: Prof. E. Maragliano).]

Von Prof. Dr. **Spiro Livierato.**

Durch die Resultate einer Reihe von experimentellen Untersuchungen, die ich über den Einfluß, welchen das lymphatische Gewebe auf die experimentelle Tuberkulose überhaupt und besonders über den Einfluß, welchen die Extrakte aus skrofulösem, tuberkulösem und normalem Drüsengewebe auf die Evolution der experimentellen Tuberkulose selbst ausübt, ausgeführt und in zwei Aufsätzen [2]) berichtet habe, konnte ich deutlich nachweisen:

A. In bezug auf die mit Extrakten aus tuberkulösen Lymphdrüsen behandelten Tiere im Vergleich zu denen, die mit Extrakten aus normalen Lymphdrüsen behandelt wurden:

1) Daß die mit Extrakten von tuberkulösen Lymphdrüsen behandelten Tiere viel länger am Leben blieben, als die Kontrolltiere.

(Während in der Tat alle Kontrolltiere vor Ablauf eines Monats nach der Infektion mit Tuberkulose starben, gingen die mit Extrakt behandelten erst $2^1/_2$ und einige sogar 3 Monate nach der Infektion zugrunde.)

---

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl, Turin.

2) Livierato, Sp., Dell' azione che gli estratti di tessuto linfatico tubercolare esercitano sulla evoluzione della tubercolosi sperimentale. (Riforma med. 1909. No. 11.) — Weiteres über den Einfluß, welchen die Extrakte von Lymphgewebe auf die Evolution der experimentellen Tuberkulose ausüben. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910. Heft 4.) — Ancora dell' influenza che gli estratti di tessuto linfatico esercitano sulla evoluzione della tubercolosi sperimentale. (Gazzetta degli osped. e delle cliniche. 1910. No. 11.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2) Daß die behandelten Tiere, und besonders diejenigen, welche am längsten behandelt worden waren, nur einzelne seltene tuberkulöse Läsionen und einige sogar keine makroskopisch nachweisbaren Veränderungen aufwiesen, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, welche alle das typische anatomisch-pathologische Bild der Tuberkuloseleichen aufwiesen;
3) daß die Tiere, welche mit dem Extrakt von tuberkulösen Lymphdrüsen vor der Einimpfung von Tuberkelbacillenkulturen behandelt worden waren, eine größere Widerstandsfähigkeit aufwiesen und im Durchschnitt 15 Tage länger am Leben blieben, als diejenigen, bei welchen dieselbe Behandlung nach der Infektion vorgenommen wurde.

B. In bezug auf die mit Extrakten aus skrofulösen und tuberkulösen Lymphdrüsen behandelten Tiere im Vergleich zu denen, die mit Extrakten aus normalen Lymphdrüsen behandelt wurden:

1) Daß sowohl die mit tuberkulösem, wie mit skrofulösem Lymphdrüsenextrakt behandelten Tiere bis zu 4 Monaten nach der Infektion mit Tuberkulose am Leben blieben, während die Kontrolltiere alle innerhalb 40 Tagen starben;
2) daß die mit normalem Lymphdrüsenextrakt behandelten Tiere alle — mit Ausnahme von einem — innerhalb 50 Tagen starben, also nur 20 Tage mehr, als die Kontrolltiere am Leben blieben;
3) daß zwischen den mit tuberkulösem Lymphdrüsenextrakt und den mit skrofulösem behandelten Tieren ein Unterschied hinsichtlich des Ueberlebens besteht, und zwar zugunsten der ersteren;
4) daß der Präventivbehandlung sowohl mit tuberkulösem, wie mit skrofulösem Extrakt eine größere Zahl von Ueberlebungsfällen entsprach, als der Behandlung zu gleicher Zeit oder nach der Injizierung;
5) daß bei den mit normalem Lymphdrüsenextrakt behandelten und am Leben gebliebenen Tieren die bei der Autopsie nachgewiesenen tuberkulösen Läsionen sehr ausgesprochen und mit denjenigen vergleichbar waren, welche die Kontrolltiere aufwiesen, während bei den mit tuberkulösem resp. skrofulösem Drüsenextrakt behandelten die tuberkulösen Läsionen spärlich und wenig entwickelt waren;
6) daß im allgemeinen die tuberkulösen Läsionen bei den mit tuberkulösem Extrakt behandelten Tieren unbedeutender war, als bei den mit skrofulösem behandelten;
7) daß besonders bei den präventiv mit tuberkulösem Lymphdrüsenextrakt behandelten Tieren makroskopisch keine tuberkulöse Läsion nachweisbar war.

* * *

Diese verschiedenen experimentellen Resultate, die die beträchtliche Schutzwirkung deutlich ans Licht brachten, welche die Extrakte aus tuberkulösen und skrofulösen Lymphdrüsen gegen die Evolution und die Schwere der experimentellen Tuberkuloseinfektion bei Tieren entfaltet, im Gegensatz zu der geringfügigen oder auch fehlenden Beeinflussung der Evolution derselben Infektion durch die Extrakte aus normalen Lymphdrüsen, und welche auch durch meine klinischen Beobachtungen bestätigt wurden, führten mich zu einer Schlußfolgerung, welche vollständig mit derjenigen übereinstimmt, zu welcher Marfan auf Grund klinischer Erfahrungen kam, nämlich daß die Skrofulose, d. h. die abgeschwächte Tuberkulose der Lymphdrüsen in einem gewissen Maße eine vakzinierende Wirkung, eine Schutz-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wirkung gegen die Entwickelung des Krankheitsbildes der Tuberkulose ausüben kann.

* * *

Die Experimente, über welche ich im folgenden berichten werde, führten zu ähnlichen Resultaten, wie die oben erwähnten, von denen sie sich aber durch die Modalität der Versuche unterscheiden, und liefern einen neuen Beitrag oder besser eine neue Bestätigung zu meiner Auffassung.

Ich habe nach der Methode der Komplementablenkung Untersuchungen über die Extrakte aus menschlichen skrofulösen Lymphdrüsen ausgeführt, um zu erforschen, ob in den genannten Extrakten — und somit in den entsprechenden Drüsen — besondere Substanzen oder Körper nachweisbar waren, welche das Vermögen besaßen, in Gegenwart verschiedenartiger tuberkulöser Antigene das Komplement zu binden.

Der Extrakt aus skrofulösem Lymphgewebe wurde aus typischen Lymphdrüsen hergestellt, welche vom Halse eines skrofulösen Rindes herausoperiert wurden, und welche ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. Dellavalle verdanke, der die Operation ausführte.

Der Extrakt aus normalem Lymphgewebe wurde aus Lymphdrüsen eines jungen gesunden Kalbes gewonnen.

Die beiden wässerigen Extrakte wurden in der üblichen Weise hergestellt, welche ich bereits in meinen früheren, oben erwähnten Arbeiten angegeben habe.

Diese Untersuchungen hatten besonders und vor allem den Zweck, festzustellen, ob man auf Grund der Hemmung oder Nichthemmung der Hämolyse im Extrakte skrofulöser Lymphdrüsen die Anwesenheit besonderer Stoffe nachweisen kann, welche imstande sind, in Gegenwart eines vom Tuberkelbacillus gelieferten Antigens das Komplement zu binden; d. h. mit anderen Worten, ob im Extrakte skrofulöser Lymphdrüsen die Anwesenheit tuberkulärer Sensibilisatoren nachweisbar ist.

Zur Kontrolle habe ich die gleichen Untersuchungen mit Extrakt aus normalen Lymphdrüsen und ferner mit Blutserum von Patienten mit verschiedenen Infektionen anderer Art (Typhus, croupöse Pneumonie) ausgeführt.

Zum Zwecke einer noch weiteren Kontrolle habe ich im Extrakte skrofulöser Lymphdrüsen und zu gleicher Zeit in demjenigen normaler Lymphdrüsen und in Blutseris auf tuberkuläre Sensibilisatoren gegen verschiedene Antigene des Tuberkelbacillus gefahndet, nämlich:

Tuberkelbacillenextrakt (mit 0,5-proz. Karbollösung hergestellt),
Tuberkelbacillenemulsion (durch sterile Watte filtriert),
homogene Tuberkelbacillenkultur,
bacilläre Pulpa,
wässeriges Tuberkulin (Verdünnung 1 : 50)

und zu gleicher Zeit zu demselben Zweck im Extrakte normaler Lymphdrüsen und in den Blutseris auf tuberkuläre Sensibilisatoren gegen die verschiedenen Antigene des Tuberkelbacillus gefahndet, und schließlich in dem Bestreben, die Resultate möglichst streng zu kontrollieren, untersucht, ob sowohl in dem ersten wie in letzteren besondere Stoffe gegenüber den Antigenen anderer Mikroorganismen verschiedener Art, wie

Extrakt von Streptococcus pyogenes,
Extrakt von Fränkels Diplokokken,
Extrakt von Bacterium coli

nachweisbar waren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bezüglich der Versuchsprozedur habe ich nichts Besonderes anzugeben.

Was die verschiedenen Antigene anbelangt, welche angewendet wurden, so sei erwähnt, daß die Extrakte der einzelnen Bakterien nach der üblichen Methode hergestellt wurden; daß bezüglich der tuberkulären Antigene der Tuberkelbacillenextrakt mit einer 0,5-proz. Karbollösung hergestellt wurde; die Tuberkelbacillenemulsion wurde mit physiologischer Kochsalzlösung bereitet und durch sterile Watte filtriert; die homogene Tuberkelbacillenkultur und die bacilläre Pulpa wurden unverändert angewendet; das wässerige Tuberkulin (Maragliano) wurde im Verhältnis 1:50 verdünnt; was die übrigen Antigene anbelangt — Streptococcus, Diplococcus, Bacterium coli — so wurde das Extrakt nach demselben Verfahren wie der Tuberkelbacillenextrakt hergestellt.

Von jedem dieser Antigene wurde bei der biologischen Reaktion 0,5 ccm angewendet; bei derselben Reaktion wurde 1 ccm der einzelnen zu untersuchenden und bei 56° C inaktivierten Substanzen — Extrakt aus skrofulösen Lymphdrüsen, Extrakt aus normalen Lymphdrüsen, Blutserum Typhuskranker und Pneumoniker — angewendet.

Vom Alexin (frisches Meerschweinchenalexin) benutzte man bei jeder Probe $^1/_{10}$; das hämolytische Gemisch wurde bei jeder Probe in einer Menge von 1 ccm angewendet, wovon $^2/_{10}$ aus hämolytischem Serum (mit Ochsenblutkörperchen hergestelltes hämolytisches Kaninchenserum, inaktiviertes Serum, dessen lytisches Vermögen vorher bestimmt wurde) und $^8/_{10}$ aus einer Aufschwemmung von gewaschenen roten Ochsenblutkörperchen in 19 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung bestanden.

Das Alexin, die verschiedenen Antigene und die einzelnen Drüsenextrakte bzw. Blutsera wurden in der üblichen Weise in der Reihenfolge, in der ich sie eben genannt habe, in die Röhrchen eingeführt; die verschiedenen Röhrchen wurden sorgfältig geschüttelt und dann bei Zimmertemperatur stehen gelassen; nach 5 Stunden wurde jedem von ihnen die angegebene hämolytische Mischung beigegeben. Bei der Aufzeichnung der Resultate wurde nur die totale Hemmung der Hämolyse in Betracht gezogen.

Die Resultate sind in folgender Tabelle aufgezeichnet:

Tabelle[1]).

Zu untersuchendes Material	Tuberkelbacillenextrakt	Tuberkelbacillenemulsion	Homog. Tuberkelbacillenkultur	Bacilläre Pulpa	Wässeriges Tuberkulin	Streptokokkenextrakt	Diplokokkenextrakt	Colibacillenextrakt
	Hämolyse							
Extrakt aus skrofulösen Lymphdrüsen	0	0	0	0	+	+	+	+
Extrakt aus normalen Lymphdrüsen	+	+	+	+	+	+	+	+
Serum von Typhuskranken	+	+	+	+	+	+	+	+
Serum von Pneumonikern	+	+	+	+	+	+	0	+

Die in der Tabelle aufgezeichneten Resultate sind deutlich und können in folgenden Sätzen kurz zusammengefaßt werden:

1) + = positive Hämolyse, 0 = Hemmung der Hämolyse (Komplementablenkung).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1) Konstante vollständige Hemmung der Hämolyse in den Röhrchen, in welchen bei der biologischen Reaktion der Extrakt aus skrofulösen Lymphdrüsen mit den einzelnen tuberkulären Antigenen in Berührung gebracht wurde.

2) Konstante vollständige Hemmung der Hämolyse in allen Röhrchen, in welchen als Antigen gegenüber den Extrakten aus skrofulösen Lymphdrüsen ein beliebiges der verschiedenen angewendeten tuberkulären Antigene, mit Ausnahme der Tuberkulinverdünnung, fungierte.

3) Konstant positive Hämolyse in allen Röhrchen, in welchen als Antigen gegenüber dem Extrakte aus skrofulösen Lymphdrüsen ein vom Streptococcus, vom Diplococcus oder vom Coli-Bacillus geliefertes fungierte, d. h. ein Antigen von einem vom Tuberkelbacillus verschiedenen Keim.

4) Konstant positive Hämolyse in allen übrigen Röhrchen, in welchen als Antigen sowohl gegenüber dem Extrakte aus normalen Lymphdrüsen, wie gegenüber den Blutseris ein beliebiges tuberkuläres Antigen oder ein beliebiges der Antigene anderer zum Versuch herangezogenen Keime (Streptococcus, Diplococcus, Coli-Bacillus) fungierte, mit der Ausnahme, daß das Serum des fibrinösen Pneumonikers die Hemmung der Hämolyse gegenüber dem Diplokokkenantigen bewirkte.

Die Hemmung der Hämolyse, welche in unseren Fällen eng an den Extrakt aus skrofulösen Lymphdrüsen gebunden ist, beweist, wenn sie nach den heutigen Kenntnissen über die Bedeutung und den Wert der biologischen Reaktion gedeutet wird, daß im Extrakte skrofulöser Lymphdrüsen und infolgedessen in diesen Drüsen selbst besondere Stoffe enthalten sind, welche sich wie gegen Tuberkuloseantigene streng spezifische Stoffe verhalten.

In unserem Fall wurde nämlich infolge des Zusammentreffens des Antikörpers (in allgemeinem Sinn), dargestellt durch den Extrakt skrofulöser Lymphdrüsen, mit seinem Antigen, dargestellt durch die verschiedenen tuberkulären Antigene, das Komplement fixiert, und dasselbe konnte somit nicht den hämolytischen Ambozeptor ergänzen.

Man muß also — da bei den Kontrollversuchen die Hämolyse sowohl gegenüber dem Extrakte aus normalen Lymphdrüsen wie gegenüber den Blutseris stets positiv war — schließen, daß die für den Extrakt aus skrofulösen Lymphdrüsen gegenüber den tuberkulären Antigenen so konstante Ablenkung des Komplements auf die Anwesenheit besonderer gegen die tuberkulären Antigene spezifischer Substanzen zurückzuführen ist.

Und diese Deutung stimmt vollständig mit unseren Kenntnissen über den besonderen Wert der auf die Komplementablenkung gestützten Methode überein, welcher bekanntlich darin besteht, daß uns diese Methode in die Lage bringt, die Anwesenheit besonderer Substanzen — Körper oder Antikörper — und kleiner Mengen von Bakterienstoffen nachzuweisen, welche in den Säften des Körpers gelöst oder in den Geweben desselben enthalten sind.

* * *

Können nun die bei den soeben beschriebenen Untersuchungen in den menschlichen skrofulösen Lymphdrüsen vermittelst der Methode der Komplementablenkung nachgewiesenen besonderen Stoffe als Antikörper im wahren und echten Sinne, als spezifische Schutzstoffe gegen die Produkte des Tuberkelbacillus betrachtet werden?

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn ich von der Ueberzeugung ausgehen soll, welche ich durch die am Anfang dieser Arbeit kurz zusammengefaßten Resultate der früheren Untersuchungen anderer Art gewonnen habe, so müßte ich die obige Frage bejahen: wenn ich mich hingegen nur streng auf unsere heutigen Kenntnisse über die bei gegenwärtiger Arbeit angewendeten Methode stützen soll, so fehlt es mir an den nötigen Gründen, um meine Behauptung zu beweisen; um so mehr als wir, besonders durch die Untersuchungen Marmoreks, heute wissen, daß die Erscheinung der Komplementablenkung dazu dienen kann, um in einem bestimmten Material die Anwesenheit von Bakteriengiften oder Bakterienstoffen überhaupt nachzuweisen.

In unserem speziellen Falle könnte man jedoch, ohne gerade zu behaupten, daß im skrofulösen Organismus wirkliche tuberkuläre Antikörper vorhanden sind, wenigstens annehmen, daß im skrofulösen Lymphdrüsengewebe, in welchem vielleicht in den Organismus eingedrungene Tuberkelbacillen aufgehalten und zerstört wurden, tuberkuläre Antikörper als Reaktionsprodukte dieses Gewebes vorhanden seien.

Genua, Juni 1910.

Nachdruck verboten.

Ist der Dieudonnésche Nährboden nur für Choleravibrionen elektiv?

Ein Beitrag zur Biologie des Bacillus faecalis alcaligenes und des Bacillus fluorescens non liquefaciens.

[Aus dem Hygienischen Iustitut der k. k. Universität in Wien.]

Von Regimentsarzt Dr. phil. et med. **Erhard Glaser** und Dr. **Josef Hachla.**

Von Dieudonné (1) wurde auf Grund von Laboratoriumsversuchen ein Blutalkaliagar anempfohlen; derselbe soll eine elektive Anreicherung von Choleravibrionen gestatten. Es wird zu 70 ccm Agar 30 ccm einer eine halbe Stunde im strömenden Dampfe sterilisierten, vorher gut durchgemischten Blutalkalilösung, bestehend aus gleichen Teilen defibrinierten Rinderblutes und Normalalkali gegeben, das Ganze auf Platten ausgegossen, eine halbe Stunde bei 60° getrocknet und 24 Stunden zur Verflüchtigung des Amoniaks stehen gelassen. Ausstriche von normalem Kot zeigten auf so bereiteten Nährboden keine oder geringe Bakterienentwickelung, wohl aber solche von choleravibrionenhaltigem. Die Agglutinierbarkeit der Vibrionen mit Choleraserum wurde dadurch in keiner Weise ungünstig beeinflußt; wohl erwähnt Laubenheimer (2) eine geringe Abnahme derselben, aber die Nachuntersucher konnten eine solche nicht bemerken.

Huntemüller (3), der im Institut für Infektionskrankheiten, Hachla und Holobut (4), die im Wiener serotherapeutischen Institute diesen Nährboden nachprüften, konnten die Angaben Dieudonnés bestätigen, ebenso Sineff, Drosdowitch (5) und Laubenheimer (2), welche diesen als einen großen Fortschritt in der Choleradiagnostik bezeichnen. Huntemüller (3) stellt fest, daß man mit dem Alkaligehalt auf 4 Proz. Normal-KOH heruntergehen könnte, ohne daß Typhus- und Coli-Bacillen gediehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Esch (6) erzielte mit dem Dieudonnéschen Nährboden ebenfalls glänzende Resultate; empfand aber als Mangel, daß die Blutalkaliagarplatten erst nach 24 Stunden verwendet werden können, daher gerade für die Diagnosenstellung des ersten Cholerafalles, welche die wichtigste und verantwortungsvollste ist und schnell vorgenommen werden soll, nicht in Betracht kommen könne. Diesen Uebelstand glaubte er dadurch beseitigen zu können, daß er, wie schon vor ihm Hachla und Holobut, und zuerst wohl Heim (7) getan haben, an Stelle des Blutes Hämoglobin (und zwar 5 g auf 15 ccm Aqua destillata + 15 ccm Normal-KOH) anwendete. Den derart bereiteten Agar fand er besser als den amtlichen Choleraagar (0,3 Proz. Natriumkarbonatzusatz). Uns erschien es nicht so notwendig, irgendwelche Modifikationen eintreten zu lassen, zumal da wir das Trocknen bei 60° entbehrlich und einen 36-stündigen Aufenthalt im Brutschrank ausreichend fanden.

Sehr wesentlich ist der Alkalizusastz, von dem schon Heim (7) damals mit 0,13 Proz. KOH Gebrauch machte. Dieudonné hat denselben auf 0,84 Proz. erhöht, indem er auf der schon lang bekannten Tatsache weiter baute, daß die gegen Säuren so empfindlichen Vibrionen relativ viel Alkali vertragen. Auch Neufeld und Woithe (8), die sich erst unlängst mit diesem Thema beschäftigten und dortselbst die ältere Literatur (Kitasato, Arens, Hesse, Deycke, Deelenam) darüber anführten, vermochten durch den Alkalizusatz die elektiven Eigenschaften des Peptonwassers zu steigern.

Crendiropoulo und Panayotatou (11) machten von dieser Wahrnehmung weiter Anwendung, indem sie statt Blutalkalimischung alkalisches Peptonwasser (0,28—0,4 Proz. Alkalinität) zu Agar hinzufügten. Sie wollten damit die sofortige Verwendbarkeit der Platten, sonst aber denselben Erfolg wie Dieudonné mit seinem Nährboden erreicht haben.

Es ist klar, daß die weiteren Untersucher nunmehr ihre Aufmerksamkeit dahin lenkten, ob auch wirklich diesem Nährboden bei den hauptsächlichsten Anwendungsarten, den Faeces- und Wasseruntersuchungen, eine spezifisch elektive Bedeutung zukommt bezw. welche andere Bakterien auf demselben ein Wachstum noch entfalten.

Schon Heim (7) gibt an, daß Bacillus proteus auf dem Blutalkalinährboden wächst, allerdings war derselbe, wie bereits oben erwähnt, bedeutend weniger alkalisch; Neufeld (8) sah Wasservibrionen und Luftkokken, Huntemüller (3) Bacterium pyocyaneum wachsen, so daß somit dem elektiven Vermögen eine Grenze gesetzt erscheint. Neufeld und Pergola (9) wollen mit Vorteil einen 3- bis 4-proz. Agar verwendet wissen. Auch hat sich bisher immer gezeigt, daß Choleravibrionen am raschesten wachsen, und zwar innerhalb 15 Stunden; doch soll nach Pergola auch Bacillus proteus die Neigung haben, sich wie Choleravibrionen zu verhalten.

Wie von einem derart gut studierten Nährboden zu erwarten war, hat er nicht nur den experimentellen Prüfungen entsprochen, sondern auch in der Praxis das gehalten, was man von ihm erwartet hat. Tuschinsky (10) teilt mit, daß er ihn in 450 Stuhluntersuchungen von Cholerakranken tauglich gefunden hat, doch will auch er das Bacterium coli commune wachsen gesehen haben. Ebenso hat Bürgers (12) ihn bei der ostpreußischen Choleraepidemie im Jahre 1909 bewährt gefunden.

Gelegentlich von Untersuchungen über Paratyphus versuchten wir das Verhalten dieser Bakteriengruppe auch auf diesem Nährboden. Da

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

Arten von Stämmen					Proteus Labor. Mil.-San.-Kom.									Proteus, hyg. Inst. I				
Temperatur					22°			37°		mit Stuhl 22°		Stuhl allein 37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser															
Zu 70 ccm	15	7,5	7,5	1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Agar 30 ccm	15	9	6	1:0,6	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
einer Blut-	15	10,5	4,5	1:0,7	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
alkali-	15	12	3	1:0,8	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++	+	++
mischung wie	15	13,5	1,5	1:0,9	Sp.	+	+++	Sp.	+	++	+++	—	—	—	+	++	+	+
nebenstehend	15	15		1:1	—	+	+++	—	+	++	++	—	—	—	+	++	+	+
zusammen-	15	16,5		1:1,1	—	+	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
gesetzt	15	18		1:1,2	—	+	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	Sp.

Arten von Stämmen					Proteus, hyg. Inst. II					Proteus mir. Král					Proteus vulg. Král				
Temperatur					22°			37°		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser																
Zu 70 ccm	15	7,5	7,5	1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+	Sp.	Sp.	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
Agar 30 ccm	15	9	6	1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	Sp.	Sp.	Sp.	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
einer Blut-	15	10,5	4,5	1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	Sp.	Sp.	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
alkali-	15	12	3	1:0,8	++	+++	+++	++	++	Sp.	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
mischung wie	15	13,5	1,5	1:0,9	—	+++	+++	++	++	—	—	—	—	—	++	+++	+++	++	++
nebenstehend	15	15		1:1	—	+	++	+	+	—	—	—	—	—	+	++	+++	+	+
zusammen-	15	16,5		1:1,1	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	Sp.	+	+	—	—
gesetzt	15	18		1:1,2	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	Sp.	Sp.	Sp.	—	—

Zeichenerklärung: +++ = üppig, ++ = stark, + = ziemlich stark, Sp. = Spuren, v. K. = vereinzelte Kolonieen.

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Arten von Stämmen					Proteus pisc. vers. Král					Proteus Zencker-Král					Proteus Fleisch I				
Temperatur					22°			37°		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser																
Zu 70 ccm Agar 30 ccm einer Blut-alkali-mischung wie nebenstehend zusammen-gesetzt	15	7,5	7,5	1:0,5	+++	+++	+++	+	+	Sp.	+	+++	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
	15	9	6	1:0,6	+++	+++	+++	—	—	—	v. K.	+	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
	15	10,5	4,5	1:0,7	+++	+++	+++	—	—	—	v. K.	v. K.	—	—	++	+	++	++	++
	15	12	3	1:0,8	+++	+++	+++	—	—	—	v. K.	v. K.	—	—	Sp.	+	++	+	+
	15	13,5	1,5	1:0,9	Sp.	++	+++	—	—	—	v. K.	—	—	—	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.
	15	15		1:1	—	Sp.	++	—	—	—	v. K.	—	—	—	—	—	—	—	—
	15	16,5		1:1,1	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	15	18		1:1,2	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten von Stämmen					Proteus Kraukauerwurst I					Proteus Fleisch II				
Temperatur					22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser											
Zu 70 ccm Agar 30 ccm einer Blut-alkali-mischung wie nebenstehend zusammen-gesetzt	15	7,5	7,5	1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
	15	9	6	1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
	15	10,5	4,5	1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
	15	12	3	1:0,8	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	++	++
	15	13,5	1,5	1:0,9	+++	+++	+++	+	+		+++	+++	+	+
	15	15		1:1	Sp.	+++	+++	—	—	Sp.	+++	+++	+	+
	15	16,5		1:1,1	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—
	15	18		1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten der Stämme					Proteus Kraukauerwurst II					Proteus Salami I					Proteus Maus III				
Temperatur					22°			37°		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser																
Zu 70 ccm	15	7,5	7,5	1:0,5	+	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
Agar 30 ccm	15	9	6	1:0,6	Sp.	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
ein Blut-	15	10,5	4,5	1:0,7	Sp.	+++	+++	Sp.	+	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	++	++
alkali-	15	12	3	1:0,8	—	+++	+++	Sp.	Sp.	++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	++	++
mischung wie	15	13,5	1,5	1:0,9	—	Sp.	+	—	—	Sp.	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+	+
nebenstehend	15	15		1:1	—	—	Sp.	—	—	Sp.	+++	+	—	—	+++	+++	+++	—	—
zusammen-	15	16,5		1:1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	—	—
gesetzt	15	18		1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten der Stämme					Proteus Salami II					Proteus Salami III					Proteus Landjäger I				
Temperatur					22°			37°		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser																
Zu 70 ccm	15	7,5	7,5	1:0.5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Agar 30 ccm	15	9	6	1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
einer Blut-	15	10,5	4,5	1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	Sp.	+++	+	+++	+++	Sp.	Sp.
alkali-	15	12	3	1:0,8	Sp.	+++	+++	+	++	v. K.	+++	+++	—	—	—	+++	+++	—	—
mischung wie	15	13,5	1,5	1:0,9	—	+++	+++	+	+	—	Sp.	Sp.	—	—	—	Sp.	Sp.	—	—
nebenstehend	15	15		1:1	—	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	Sp.	Sp.	—	—
zusammen-	15	16,5		1:1,1	—	Sp.	Sp.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
gesetzt	15	18		1:1,2	—	Sp.	Sp.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Arten der Stämme					Proteus Maus I					Proteus Leberwurst I					Proteus Maus II				
Temperatur					22°			37°		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser																
Zu 70 ccm Agar 30 ccm einer Blut-alkali-mischung wie nebenstehend zusammen-gesetzt	15	7,5	7,5	1 : 0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	15	9	6	1 : 0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	15	10,5	4,5	1 : 0,7	+++	+++	+++	Sp.	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	15	12	3	1 : 0,8	+++	+++	+++	—	+	—	+++	+++	+++	+++	Sp.	+++	+++	+++	++
	15	13,5	1,5	1 : 0,9	Sp.	+++	+++	—	+	—	Sp.	—	+++	+++	—	+++	+++	+++	++
	15	15		1 : 1	Sp.	+++	+++	—	+	—	Sp.	—	+++	+++	—	Sp.	++	+++	++
	15	16,5		1 : 1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+
	15	18		1 : 1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—

Arten der Stämme					Proteus Braunschweigerwurst					Proteus Maus IV				
Temperatur					22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden					24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
	Blut	Alk.	Wasser											
Zu 70 ccm Agar 30 ccm einer Blut-alkali-mischung wie nebenstehend zusammen-gesetzt	15	7,5	7,5	1 : 0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	15	9	6	1 : 0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	15	10,5	4,5	1 : 0,7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
	15	12	3	1 : 0,8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
	15	13,5	1,5	1 : 0,9	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++
	15	15		1 : 1	Sp.	+++	+++	++	++	—	+++	+++	++	++
	15	16,5		1 : 1,1	—	+	+	+	+	—	—	++	—	+
	15	18		1 : 1,2	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Bacterium coli bei $7^1/_2$ ccm Normal-KOH noch wächst, war es auch angezeigt, die Grenzen zu bestimmen, bis zu welchen der Bacillus pyocyaneus noch gedeiht, andererseits aber die Alkalitoleranz des Bacillus proteus an einer Reihe von Stämmen festzustellen, da immerhin auch er öfters im Darme vorkommt (Blinddarmentzündung 37 Proz. nach Ungermann, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 50. p. 517).

Die Untersuchung wurde immer derart vorgenommen, daß wir auf jede Platte 5 Tropfen einer 24-stündigen Bouillonkultur aussäten. Die Aussaaten wurden wiederholt gemacht und gaben immer dasselbe Resultat. Dabei hielten wir die Platten bei Zimmer- und Bruttemperatur. Das Ergebnis der Aussaaten der Proteus-Stämme verschiedener Provenienz zeigt vorstehende Tabelle I.

Wenn wir das Verhalten der Proteus-Stämme überblicken, so sehen wir, obwohl die 4 von uns untersuchten Proteus-Arten alle auf gewöhnlichem Nährboden auch bei Bruttemperatur wachsen, daß die hohe Alkalität des Dieudonnéschen Nährbodens dem Proteus mirabilis und Proteus Zenker bei Zimmer- und Bruttemperatur, dem Proteus piscicidus versicolor bei Bruttemperatur nicht zusagt; dagegen entfalten die Stämme des Proteus vulgaris bei Brut- und Zimmertemperatur ein Wachstum, welches an das Verhalten des Vibrio cholerae und besonders jenes Bakterium heranreicht, welches weiter unten besprochen werden soll.

Naheliegend war nun, das Wachstum jenes Bakteriums auf Dieudonnéschem Nährboden zu prüfen, dessen Name schon anzeigt, daß es eine gewisse Alkalität verträgt, nämlich des zuerst von Petruschky (28) gezüchteten Bacillus faecalis alcaligenes. Es war dies auch deshalb von Interesse, weil dieses Bakterium einesteils ein häufiger Darmbewohner ist, anderenteils schon zu Fehldiagnosen von Typhus geführt hat [Pollak (14)]. Altschüler (15) sowie Döbert (16) wurden sogar, weil Mischinfektionen zweifellos öfters vorkommen und sie vielleicht aus solchen gezüchtete Kulturen vor sich hatten, zu der Annahme verleitet, es können die Faecalis-Bakterien sich so verändern, daß sie den Charakter von Typhusbakterien annehmen.

Wenn nun auch dies von den Nachuntersuchern [Conradi (17), Boit (18), Berghaus (19), Trommsdorff (20)], insbesondere von Gaehtgens (21) durch die Feststellung widerlegt wurde, daß es sich um Mischinfektionen gehandelt hat, so mag es unter diesen Verhältnissen nicht unerwünscht sein, auf diese Weise zur Darstellung von Reinkulturen zu gelangen, da für Typhus nur ein Wachstum 1:0,4—0,5 KOH festgestellt erscheint. Um natürliche Verhältnisse möglichst nachzuahmen, wurden sämtliche Stämme auch mit Stuhl aufgeschwemmt ausgesät. Vergleichende Untersuchungen wurden mit demselben Stamm unter verschiedenen Bedingungen immer gleichzeitig vorgenommen, und unter denselben Verhältnissen derselbe Stuhl allein, mit Choleravibrionen und mit Bacillus pyocyaneus ausgesät. Es zeigt sich ein Wachstum im nachstehenden Ausmaße (s. Tabelle II).

Die Stuhlaussaaten zeigen, wie die Symbiose mit anderen Bakterien in der Regel Wachstum befördernd wirkt. Wir sehen aber auch bis auf den Stamm von Král ein gleich gutes Wachstum des Bacillus faecalis bei Zimmer- und Bruttemperatur, welches jenes der Choleravibrionen erreicht, ja sogar übertrifft.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II.

Arten von Stämmen	Faecalis aus Stuhl gezüchtet							Faecalis, Laboratorium d. Mil.-San.-Komitees						
Temperatur	22°			37°		Mit Stuhl 37°		22°			37°		Mit Stuhl 37°	
Beobachtung nach Stunden	24	48	72	24	48	24	48	24	48	72	24	48	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali 1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,9	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:1,0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Sp.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:1,1	+	+	++	++	++	+++	+++	Sp.	+	+	Sp.	—	++	+++
1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten von Stämmen	Faecalis, pathologisches Institut Wien							Faecalis Král						
Temperatur	22°			37°		Mit Stuhl 37°		22°			37°		Mit Stuhl 22°	
Beobachtung nach Stunden	24	48	72	24	48	24	48	24	48	72	24	48	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali 1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Sp.	—	+++	+++
1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Sp.	—	+++	+++
1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	+++
1:0,8	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	+++
1:0,9	Sp.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	—	—	Sp.	+++
1:1,0	—	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	—	—	—	+++
1:1,1	—	—	—	+	+	++	+++	—	+++	+++	—	—	—	+++
1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Arten von Stämmen	Faecalis Rudolfspital							Pyocyaneus						
Temperatur	22°			37°		Mit Stuhl 37°		22°			37°		Mit Stuhl 37°	
Beobachtung nach Stunden	24	48	72	24	48	24	48	24	48	72	24	48	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali 1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Sp.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	Sp.	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,9	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	—	—	+++	+++
1:1,0	+	+++	+++	++	+++	+++	+++	—	—	+++	—	—	—	—
1:1,1	—	+	+++	—	+++	++	+++	—	—	+++	—	—	—	—
1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten von Stämmen	Cholera				Stuhl	
Temperatur	37°		Mit Stuhl 37°		37°	37°
Beobachtung nach Stunden	24	48	24	48	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali 1:0,5	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,6	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,7	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,8	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:0,9	+++	+++	+++	+++	Sp.	Sp.
1:1,0	Sp.	—	—	—	—	—
1:1,1	—	—	—	—	—	—
1:1,2	—	—	—	—	—	—

Tabelle III.

Arten von Stämmen	Fluorescens non liquefaciens, Mil.-San.-Komitee					Fluorescens non liquefaciens Graz, hyg. Inst. I				
Temperatur	22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali 1:0,5	+++	+++	+++	Sp.	Sp.	+++	+++	+++	Sp.	—
1:0,6	+++	+++	+++	—	—	+++	+++	+++	—	—
1:0,7	+++	+++	+++	—	—	+++	+++	+++	—	—
1:0,8	+	++	++	—	—	+++	+++	+++	—	—
1:0,9	Sp.	Sp.	Sp.	—	—	—	—	—	—	—
1:1,0	s. sch.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten von Stämmen	Fluorescens non liquefaciens Graz, hyg. Inst. II					Fluorescens non liquefaciens, hyg. Inst. Berlin				
Temperatur	22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden	24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali 1:0,5	+++	+++	+++	Sp.	—	+++	+++	+++	—	—
1:0,6	Sp.	+++	+++	—	—	Sp.	+++	+++	—	—
1:0,7	—	Sp.	+++	—	—	—	—	Sp.	—	—
1:0,8	—	++	+++	—	—	—	+	+++	—	—
1:0,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Arten von Stämmen		Fluorescens non liquefaciens, hyg. Inst. Heidelberg					Fluorescens liquefaciens Berlin				
Temperatur		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden		24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali	1:0,5	+++	+++	+++	v. K.	—	+++	+++	+++	—	Sp.
	1:0,6	Sp.	+++	+++	v. K.	—	++	++	+++	—	—
	1:0,7	—	—	+++	—	—	—	Sp.	+++	—	—
	1:0,8	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—
	1:0,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Arten von Stämmen		Fluorescens non liquefaciens Král					Fluorescens Wien, hyg. Inst.				
Temperatur		22°			37°		22°			37°	
Beobachtung nach Stunden		24	48	72	24	48	24	48	72	24	48
Verhältnis von Blut zum Alkali	1:0,5	+++	+++		—	—	++	+++	+++	—	Sp.
	1:0,6	Sp.	++	+++	—	—	+	+++	+++	—	—
	1:0,7	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—
	1:0,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:0,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Der Stamm Král zeigt aber reichlichen, fluoreszierenden Farbstoff, eine Eigenschaft, die nach Klimenko (22), der die Faecalis-Gruppe am ausführlichsten bearbeitete, diesem nicht, wohl aber dem öfters im Wasser sich vorfindenden Bacillus fluorescens non liquefaciens zukommt. Letzterer steht der Faecalis-Gruppe außerordentlich nahe und bildet nach Lehmann-Neumann (23) schon den Uebergang zu den Vibrionen. Es war daher notwendig, auch das Wachstum dieser Bakterien auf dem Dieudonnéschen Nährboden zu untersuchen. Diese Verhältnisse gibt die Tabelle III wieder.

Der Fluorescens zeigt demnach schlechtes Wachstum oder zumeist keines bei Bruttemperatur und es stimmt demnach sein Verhalten auf dem Dieudonnéschen Nährboden mit dem von Klimenko (22) angegebenen überein. Es muß der Stamm Král daher unter diese Gruppe subsumiert werden. Die Kenntnis von dem Verhalten des Faecalis-Bacillus auf diesem Nährboden ist aber von besonderer Wichtigkeit, um so mehr, als auch die Veröffentlichung Hamms (24) uns neuerdings zwingt, den Faecalis, entgegen den früheren Anschauungen [Klimenko (22), Berghaus (19)], nicht zu den reinen Saprophyten zu rechnen; dieser Annahme hat schon Petruschky (13), als er aus Roseolen nur Faecalis-Bakterien züchtete, Ausdruck verliehen. Man wird daher den Faecalis-Bacillen eine gewisse Pathogenität nicht absprechen können.

Auch in praktischer Hinsicht dürften unsere Ergebnisse von Bedeutung sein, besonders zu Beginn von Choleraepidemieen, zumal Fälle vorkommen, die Cholera vorzutäuschen imstande sind, wie Neufeld (25) einen solchen beschrieben hat.

Dieser konnte aus dem dünnflüssigen Inhalte des sehr stark enteritisch veränderten Dünndarmes einer Person, die unter choleraähnlichen Erscheinungen zugrunde ging, den Faecalis alcaligenes fast in Reinkultur züchten. Die Kolonieen vom Dieudonnéschen Agar können sofort zur Agglutination verwendet werden.

Aus den ausführlichen Untersuchungen von Kolle und Gotschlich (26) ist bekannt, daß solche Befunde nicht nur zu Mißdeutungen Anlaß geben, sondern auch zu hypothetischen Annahmen, wie von den choleraähnlichen, aber andere Agglutinine erzeugenden Paracholeravibrionen (27) führen. Hier kommt dies um so mehr in Betracht, als sich auch in Faecalis-Reinkulturen vibrioähnliche Formen finden.

Wenn nun auch die Ansicht Stockvis' (29) nicht zutrifft, daß auf diesem Blutalkaliagar nur Choleravibrionen gedeihen, vielmehr die vorstehenden Zeilen die Aufmerksamkeit gerade bei Stuhl- und Wasseruntersuchungen auf das gleich gute Wachstum von anderen Bakterien lenken, so wird dessen ungeachtet dieser Nährboden in der elektiven Anreicherung von Choleravibrionen ganz vorzügliche Dienste leisten, wenn man durch die Kenntnis der anderen darauf wachsenden Mikroorganismen diese ausschaltet.

Zusammenfassung.

Auf dem Dieudonnéschen Nährboden wächst ebenso wie Vibrio cholerae auch der öfters im normalem Kote vorkommende und unter Umständen pathogen werdende Bacillus faecalis alcaligenes.

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Dieses Verhalten kann differentialdiagnostisch zwischen letzteren und dem in vieler Beziehung zur Verwechselung Anlaß gebenden Typhusbacillus, der nur eine geringe Alkalität (1 : 0,4 KOH) verträgt, verwendet werden.

Die nahe Verwandtschaft des Faecalis alcaligenes mit Bacterium fluorescens non liquefaciens zeigt sich in dem guten Wachstum beider auf diesem Nährboden, andererseits erwächst in dem etwas schlechteren Wachstum des Bacillus fluorescens überhaupt, und bei Bruttemperatur insbesondere, doch wiederum eine Stütze dafür, daß Klimenko (22) zu einem richtigen Schlusse gekommen ist, indem er den Faecalis-Bacillus nicht mit Berghaus (19) als einen Bacillus fluorescens non liquefaciens, der die Fähigkeit, fluoreszierendes Pigment hervorzubringen, verloren hat, identifiziert.

Von den Proteus-Arten verträgt auf diesem Nährboden nur der Proteus vulgaris bei Brut- und Zimmertemperatur und der Proteus piscicidus versicolor nur bei Zimmertemperatur Alkaleszenzgrade wie Choleravibrionen und Bacillus faecalis bei Bruttemperatur.

Zum Schlusse sei noch den verschiedenen, in den Tabellen angeführten Universitätsinstituten für die Ueberlassung von Kulturen der Dank ausgesprochen.

Literatur.

1) Dieudonné, Blutalkaliagar ein Elektivnährboden für Choleravibrionen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 50. p. 107.)
2) Laubenheimer, K., Der Dieudonnésche Blutalkaliagar als Elektivnährboden für Choleravibrionen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 52. p. 294.)
3) Huntemüller, Der Dieudonnésche Blutalkaliagar. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt I. Orig. Bd. 50. p. 109.)
4) Hachla u. Holobut, Beitrag zur Frage elektiver Nährböden für Choleravibrionen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 52. p. 299.)
5) Sineff, A. u. Drostowitsch, R., Der Dieudonnésche Blutalkaliagar, ein neuer Nährboden für die bakteriologische Diagnose der Cholera. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 52. Heft 3.)
6) Esch, Zum bakteriologischen Choleranachweis mittels der Blutalkalinährböden. (Deutsch. med. Wochenschr. 1910. p. 559.)
7) Heim, Meine Anteile an der bakteriologischen Choleradiagnose. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 53. p. 557; Bd. 30. p. 572.)
8) Neufeld u. Woithe, Ueber elektive Choleranährböden, insbesondere den Dieudonnéschen Agar. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 33. 1910. p. 608.)
9) Pergola, Ueber die Isolierung des Choleravibrios. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 54. p. 94.)
10) Tuschinsky, Ueber den Dieudonnéschen Blutalkaligar. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 54. p. 91.)
11) Crendiropoulo et Panayotatou, Sur un nouveau milieu pour le diagnostic du choléra. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 55. p. 248.)
12) Bürgers, Bakteriologische Ergebnisse der Choleraepidemie 1909 in Ostpreußen. (Hyg. Rundschau. 1910. p. 169.)
13) Petruschky, Versuche zur spezifischen Behandlung des Typhus abdominalis. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 573.)
14) Pollak, Centralbl. f. inn. Med. 1896. No. 31.
15) Altschüler, Ueber die Beziehungen des Bacillus faecalis alcaligenes zu den Typhusbacillen. (München. med. Wochenschr. Bd. 51. 1904. p. 868.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

16) Döbert, Die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen dem Bacillus faecalis alcaligenes und den Typhusbacillen. (Arch. f. Hyg. Bd. 52. 1905. p. 70.)
17) Conradi, Typhusbacillus und Bacillus faecalis alcaligenes. (München. med. Wochenschr. 1905. No. 38.)
18) Boit, Einfache und sichere Identifizierung des Typhusbacillus. Jena 1905.
19) Berghaus, Die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen dem Bacillus faecalis alcaligenes und dem Typhusbacillus — der Bacillus faecalis alcaligenes. (Hyg. Rundschau. Bd. 15. 1905. No. 15 u. 23.)
20) Trommsdorff, Typhusbacillus und Bacillus faecalis alcaligenes, zwei nicht verwandte Species. (München. med. Wochenschr. 1905. No. 35.)
21) Gaehtgens, Beitrag zur Biologie des Bacillus faecalis alcaligenes. (Arch. f. Hyg. Bd. 62. p. 152.)
22) Klimenko, Die Gruppe des Bacillus faecalis alcaligenes. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 43. p. 755.)
23) Lehmann u. Neumann, Bakteriologische Diagnostik. T. II. p. 378.
24) Hamm, Ist der Bacillus faecalis alcaligenes für die Menschen pathogen? (München. med. Wochenschr. 1910. p. 240.)
25) Neufeld, Kolle u. Wassermanns Handb. Bd. 2. 1903. p. 224.
26) Kolle u. Gotschlich, Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. p. 127.)
27) Lehmann u. Neumann, Bakteriologische Diagnostik. T. II. p. 490.
28) Petruschky, Bakteriochemische Untersuchungen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt I. Bd. 6. 1889.)
— —, Bacillus faecalis alcaligenes. (Ibid. Bd. 19. 1896.)
29) Stockvis, Sz., Experimente auf Alkaliblutagar von Dieudonné. (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Bd. 1. 1910. Ref. München. med. Wochenschr. 1910. p. 1562.)

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhalt.

Aumann, Ueber Befunde von Bakterien der Paratyphusgruppe mit besonderer Berücksichtigung der Ubiquitätsfrage, p. 310.

Busson, Bruno, Ueber Coli-Mitagglutination durch Immunsera verwandter Arten und deren theoretische und praktische Bedeutung, p. 351.

Gebb, H., Die Wirkung des Bacillus suipesticus auf die Cornea, p. 346.

Glaser, Erhard u. **Hachla, Josef,** Ist der Dieudonnésche Nährboden nur für Choleravibrionen elektiv? p. 371.

Livierato, Spiro, Ueber die Anwesenheit und den Nachweis von tuberkulären Sensibilatoren in den Extrakten aus menschlichen skrofulösen Lymphdrüsen, p. 366.

van Loghem, J. J., Ueber den Unterschied zwischen El Tor- und Choleravibrionen, p. 289.

Scordo, Francesco, Ueber die experimentelle Infektion der Ziege mit dem Eberthschen Bacillus, p. 290.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 5.
Ausgegeben am 1. Februar 1911.

Nachdruck verboten.

Varietäten des Typhusbacillus und variierende Typhusstämme.

[Mitteilung aus dem Hygienisch-bakteriologischen Institut (Prof. Saltet) der Universität Amsterdam.]

Erste Mitteilung.

Von Privatdozent Dr. **J. J. van Loghem.**

1. Ammonpositive und ammonnegative Typhusstämme.

Im IX. Kapitel seines bekannten Lehrbuches[1]) verteilt Fischer die nicht-paratrophen Bakterien in 6 Gruppen, die sich hauptsächlich durch ihre Anforderung an die Stickstoffquelle unterscheiden: Pepton-, Amido-, Ammon-, Nitro-, Nitrit-Nitrat- und Nitrogenbakterien. Im Anschluß an diese Unterscheidung schreibt Fischer[2]): „In der medizinischen Bakteriologie sind die flüssigen Nährstoffsubstrate mit verschiedenartigen Stickstoffquellen niemals allgemein angewendet und durch die schablonenhafte Kultur auf Gelatine und Agar mit Peptonzusatz verdrängt worden. Wohl zum Nachteil vieler Fragen, denn das Beispiel von Typhus- und Kolonbacillus, der erste eine Amido-, der andere eine Ammonbakterie, zeigt am schlagendsten, welcher Wert für die Differentialdiagnose ähnlicher Arten diesen Nährlösungen zukommt“ [3]).

Im vorigen Winter wurde ich von Prof. Saltet beauftragt, für die Vorlesungen über allgemeine Bakterienlehre einen Versuch anzustellen, um die Fischersche Unterscheidung zu demonstrieren. Für die Trennung der Amido- von den Ammonbakterien wählte ich eine 1-proz. Lösung von weinsaurem Ammon als Stickstoffquelle mit 1 Proz. Glyzerin als Kohlenstoffquelle[4]), und impfte mehrere Röhrchen mit einigen Stämmen von B. typhi und B. coli communis.

Das Resultat des Versuches stimmte aber mit Fischers System nicht überein. Nach einigen Tagen war nicht nur B. coli communis, sondern auch einer der Typhusstämme recht schön gewachsen.

Es lag auf der Hand, erstens den „ammonpositiven“ Typhusstamm genau zu prüfen und mit hochwertigem Serum zu kontrollieren, zweitens alle anderen Typhusstämme unserer Sammlung auf ihr Verhalten gegenüber Ammoniak als Stickstoffquelle zu untersuchen. Ich kann sofort hinzufügen, daß die Stämme wiederholt auf ihre Reinheit und Spezifizität kontrolliert worden sind.

Es stellte sich heraus, daß von 11 in unserem Institut vorhandenen Typhusstämmen 3 in der Ammoniak-Glyzerinlösung üppiges Wachstum zeigten, während die übrigen 8 die Flüssigkeit ungetrübt ließen. Auch auf festen Nährsubstraten (aus der obengenannten Lösung mit 2 Proz. gewaschenem Agar hergestellt) kann man den Unterschied zwischen „ammonpositiven“ und „ammonnegativen“ Stämmen leicht demonstrieren.

1) Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl. Jena (Gust. Fischer) 1903.
2) p. 97.
3) Sperrung von mir. v. L.
4) Fischer. p. 94.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Auf zwei Punkte, die Biochemie der Ammonstämme betreffend, möchte ich hinweisen.

Erstens habe ich bei der Beobachtung der flüssigen Kulturen den Eindruck bekommen, daß die Vermehrung der Ammonbacillen besonders an der Oberfläche stattfindet; die Untersuchung von Agar-Schüttelkulturen hat diesen Eindruck bestätigt.

Zweitens habe ich festgestellt, daß die ammonpositiven Typhusstämme nach 5 Tagen die Petruschkysche Lackmusmolke bläuen, eine Tatsache, welche in Zusammenhang mit dem eigentümlichen Verhalten gegenüber Stickstoffquellen erwähnenswert erscheint.

2. Drei Typhusstämme aus einer Typhuskultur.

Bei weiterer Nachprüfung der obenbeschriebenen Versuche schien es, daß einer der drei ammonpositiven Typhusstämme (Stamm K) seine Ammonfestigkeit nach einiger Zeit eingebüßt hätte. Als ich im April 1910 die seit Dezember 1909 unterbrochenen Versuche wieder aufnahm, zeigte eine vom 11. März datierte Kultur kein Wachstum in der Ammonlösung. Die 11. Märzkultur gehörte zu einer langen ungezählten Reihe von Agarpassagen, welche mit Stamm K ausgeführt worden waren. Eine aufgehobene Novemberkultur des Stammes K, mit welcher die ursprünglichen Versuche gemacht worden waren, hatte im April die Eigenschaft, in der Ammonlösung zu wachsen, nicht verloren. Mit der Novemberkultur wurden Gelatineplatten angelegt und von diesen eine große Zahl von einzelnen Kolonien abgeimpft. Etwa 75 Proz. dieser Kolonien waren „ammonpositiv“.

Bei der Weiterzüchtung der ammonpositiven Kulturen durch wiederholtes Plattenverfahren und Ueberimpfung in Ammonlösung wurde niemals das Auftreten von ammonnegativem Typus beobachtet. Aus den ammonpositiven Kulturen züchtete ich aber zwei Typen: Der eine bildet an der Oberfläche der Ammon-Glyzerinflüssigkeit ein Häutchen, dessen Teile nach Berührung der Röhrchen bald sedimentieren (T. membranosus); der andere trübt die Nährflüssigkeit (T. nebulosus).

Bei der Weiterzüchtung der ammonnegativen Kulturen beobachtete ich dann und wann das Auftreten von ammonfesten Varietäten, welche konstant blieben.

Ueber die Frage, ob die drei aus einer Kultur des Typhusbacillus isolierten Stämme genetisch zusammenhängen und ob der ammonnegative Stamm den Mutterstamm repräsentiert, behalte ich mir eine spätere Mitteilung vor. Nur längere Beobachtungen von aus einem Individuum gezüchteten Kulturen werden die Behandlung dieser Frage ermöglichen.

Ich kann schon jetzt darauf hinweisen, daß die Agglutinabilität der drei Stämme bis in Details übereinstimmt. Für diese Untersuchung erwies sich ein Krankenserum mit gewisser Elektivität des Typhusagglutinins (wie man auch bei experimentellen Sera nach einmaliger Einspritzung des Antigens dann und wann beobachten kann) als besonders wertvoll.

Die schon im Punkt 1 erwähnte Eigenschaft der ammonpositiven Stämme, die Lackmusmolke nach 5 Tagen zu bläuen, wurde auch bei den zwei in diesem Paragraphen beschriebenen Stämmen festgestellt.

Zusammenfassung.

Die Meinung von A. Fischer, daß die Typhusbacillen durch ihre Anforderung an die Stickstoffquelle scharf von den Coli-Bacillen ge-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

trennt werden können, ist nicht richtig. Es gibt Typhusstämme, die in einer Flüssigkeit, welche weinsaures Ammon und Glyzerin enthält, ebenso üppig wachsen wie B. coli communis.

Von den „ammonpositiven“ Typhusstämmen sind zweierlei Typen beobachtet worden, ein häutchenbildender und ein trübe wachsender Typus.

Es ist wahrscheinlich, daß es Typhusstämme gibt, die neben ammonnegativen Individuen konstante ammonpositive Varietäten bilden.

November 1910.

Nachdruck verboten.

Eine pathogene Sarcine.

[Institut für Tierärztliche Hygiene und Sanitätspolizei an der Kgl. Universität in Bologna.]

Von Prof. **Giuseppe Cao,** Direktor.

Im vergangenen März wurde in die medizinische Klinik eine Kuh zur Untersuchung geführt, die seit einigen Tagen Laktationsstörungen aufwies, bestehend in einer Verminderung der Absonderung, welche leicht gelblich, klumpig, klebrig, beinahe fadenziehend und zu einem schnellen Gerinnen geneigt schien.

Das Euter wies beim Befühlen kleine Infiltrationsknoten auf, ohne daß im übrigen der allgemeine Zustand des Tieres auch nur im geringsten verändert gewesen wäre.

Die mikroskopische Untersuchung der soeben gemolkenen Milch enthüllte weder nach Zentrifugation noch nach wiederholten Untersuchungen die Anwesenheit von Tuberkelbacillen; sie erschien dagegen reich an Leukocyten und an einer beträchtlichen Anzahl von großen Kokkenformen, vereinigt in eigenartigen Paketchen von Sarcinen. Der größte Teil derselben war extracellulär, einige aber waren in die Leukocyten eingehüllt.

Plattenkulturen auf Agar und Aufstreichen auf Kartoffeln entwickelten außer einigen unwichtigen Kolonieen sehr zahlreiche Kolonieen von einer Sarcina lutea, welche, den gewöhnlichen Versuchstieren eingeimpft, stark pathogen zu sein schien.

In der Literatur sind die Fälle von krankheitserregenden Sarcinen selten.

Salkowski und Leube, Welker, Hauser und Hasse[1]), welche die Frage studierten, fanden die Sarcinen alle unschädlich. Der erste, reich illustrierte Fall einer krankheitserregenden Sarcine ist der von Löwenberg[2]), an welchen sich alle späteren Beobachter hielten.

Aber allen war eine meiner früheren Arbeiten [herausgegeben am 1. Juli 1898[3])] entgangen, in der schon einige pathogene Sarcinen erwähnt worden waren.

Jene Arbeit bezog sich auf einige meiner Forschungen über das Verhalten der pathogenen Mikroorganismen bei ihrem Durchgang durch

1) Von Löwenberg erwähnt.
2) Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 358.
3) L'Ufficiale sanitario. Napoli 1898.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

den Darm der gemeinen Küchenschwabe (Periplaneta orientalis), eines gewöhnlichen Gastes der Häuser und Küchen aller Länder.

In jener Denkschrift erwähnte ich die Resultate der einleitenden Forschungen über die gewöhnliche Flora des Darmes dieser Insekten und wies darauf hin, wie unter anderen Formen von krankheitserregenden Mikroorganismen meine Aufmerksamkeit auf eine bei einigen Exemplaren anwesende Sarcina alba gelenkt wurde, die in ihren morphologischen Eigenschaften und Wachstumsbedingungen der gewöhnlichen S. alba der Luft identisch war, und welche, unter die Haut von Meerschweinchen und Kaninchen geimpft, die Bildung von Geschwüren an der Impfstelle hervorrief und innerhalb von 5—7 Tagen bei den Tieren zum Tode führte.

Bei der Obduktion begegnete man außer den örtlichen Geschwüren einem starken Verfall und einer mäßigen Geschwulst der Milz, und aus dem Eiter, aus der Milz, aus den Leistendrüsen, bisweilen auch aus dem Blute, gelang es, die Sarcine zu isolieren.

Da wegen der Neuheit des Falles ein so starkes pathogenes Vermögen in einem ziemlich gewöhnlichen Mikroorganismus, der bis damals nur als Saprophyt bekannt war, seltsam erschien, kam mir die Möglichkeit in den Sinn, daß es sich um eine alltägliche Sarcine handelt, welche, in den Darm der Schwabe gedrungen wäre und dort das krankheitserregende Vermögen erworben hätte. Und in der Tat, als ich einige Schwaben (nachdem ich mich überzeugt hatte, daß ihr Darm keine Sarcine mehr enthielt) mit der Nährsubstanz der gewöhnlichen Luftsarcine ernährte und die Sarcine wieder isolierte, prüfte ich dieselben auf ihr pathogenes Vermögen in den Meerschweinchen und in den Kaninchen und sah die Tiere sterben, wodurch meine Annahme vollständig bestätigt wurde. Eine Sarcina alba rief örtliche Eiterung hervor und tötete Meerschweinchen und Kaninchen unter Abmagerung und Geschwulst der Milz in 4—5 Tagen, während eine Sarcina lutea in den Meerschweinchen und Kaninchen wohl die gleichen Erscheinungen hervorrief, örtliche Infiltration und Oedem des abschüssigen Teiles des Unterleibes verursachte, die Tiere jedoch nicht tötete.

Bei jener Gelegenheit konnte ich darauf hinweisen, daß nicht nur die Sarcinen, sondern auch andere saprophytische Mikroorganismen beim Durchgang durch den Darm der Schwaben krankheitserregende Fähigkeiten erlangten, so z. B. Stämme von milzbrandähnlichen Bacillen: Bacillus fluorescens liquefaciens und Bacillus fluorescens non liquefaciens, während einige abgeschwächte pathogene Keime ihre Virulenz erhöhten.

Weitere Studien bewiesen dann, wie viele gewöhnliche Saprophyten unter bestimmten Umständen fähig sind, pathogene Fähigkeiten zu erlangen.

Und während es Martoglio[1]) gelang, eine Sarcina lutea pathogen zu gestalten, indem er sie auf Agar züchtete, worin die löslichen Produkte von pathogenen Mikroorganismen enthalten waren, und dadurch ihre Eigenart soweit modifizierte, daß sie der Sarcine von Löwenberg glich, machte Bajardi[2]) den Micrococcus candicans und den Micrococcus aurantiacus dadurch pathogen, daß er dieselben in Gegenwart der löslichen Produkte des Staphylococcus aureus anaërobisch züchtete, und endlich konstatierte ich selbst[3]), in-

1) Annali d'Igiene. 1899. p. 449.
2) Annali d'Igiene. 1901. p. 393.
3) Annali d'Igiene. 1906. p. 339.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dem ich eine Reihe von Untersuchungen anstellte, daß einige sterile, in Fäulnis übergegangene Aufgüsse (wie Fleisch-, Leber-, Peptonaufgüsse) imstande waren, außer der Sarcina lutea, Sarcina alba und der Sarcina aurantiaca auch anderen saprophytischen Mikroorganismen pathogene Eigenschaften zu verleihen, falls sie, mit jenen Mikroorganismen zusammen, in den Darm der Küchenschwabe eingeführt wurden.

Nach Löwenberg isolierte Schläfrig[4]) aus einem anderen Ozaenafall eine Sarcina lutea, die Macé mit derjenigen von Löwenberg identifizierte, und so isolierte Nagano[5]) aus einem Geschwür des Eierstocks einer Frau eine neue Sarcina, die für das Kaninchen und die Maus pathogen war, nicht aber für die Meerschweinchen, und die eine gewisse Verwandtschaft zum Gonococcus zeigte. Endlich wurde ein neuer Fall von einer pathogenen Sarcina von Galli-Valerio[6]) beschrieben, der sie zu Lausanne im Jahre 1908 aus einem auf den Mund und die Nase beschränkten Pemphigusfalle isolierte.

Die von mir isolierte Sarcina wächst bei 18° C ebensogut wie bei 37° C, doch entwickelt sie sich immer langsam und auch anaërobisch.

In den Petri-Schalen auf Agar erscheinen die Kolonieen nach 20—24 Stunden, und zwar sind sie von weißlicher Farbe, glänzend und kuppelförmig; später tritt die Pigmentbildung ein und die Farbe geht ins Zitronengelbe über.

Die Aufstreichungen auf Agar entwickeln eine Schicht, die zuerst ganz dünn erscheint, dann allmählich reichlicher, von weißlicher Farbe und leicht fadenziehend wird; später pigmentiert sie sich, wird dicker, knorrig und verliert den ersten Glanz; ein geringer Bodensatz bildet sich im Kondensationswasser.

Die Gelatinekulturen entwickeln sich noch langsamer, verursachen einen unvollständigen Impfungsgang und bringen einen sehr kleinen Knoten an der Oberfläche hervor; die Gelatine ist nicht erweicht.

Die Kulturen auf Kartoffeln unterscheiden sich in nichts von den Agarkulturen.

Die Fleischbouillon wird gleichmäßig getrübt und klärt sich nach einigen Tagen, indem sie einen gelblichen Bodensatz niederschlägt, der nicht sehr reichlich, aber dickflüssig und fadenziehend ist. Die Reaktion der Brühe bleibt leicht alkalisch.

In der Milch gedeiht die Sarcina ziemlich gut, besser bei 37° C als bei gewöhnlicher Temperatur; die unter $^1/_2$ Atmosphärendruck während der Dauer von 20 Minuten sterilisierte Milch zeigt nach einem Aufenthalt von 24—48 Stunden im Brutofen eine reichliche Entwickelung von Sarcinen, ist aber nicht geronnen, und die Reaktion ist neutral oder leicht alkalisch.

Wird dagegen ungekochte Milch mit der Sarcine geimpft, und läßt man sie unter den gewöhnlichen Aufbewahrungsbedingungen stehen, so verändert sie sich schneller als die Kontrollproben und zeigt eine schärfere saure Reaktion.

Wenn die Milchproben, in welche die Sarcina eingeimpft wurden, unter denselben Bedingungen wie die anderen Kontrollproben gehalten, und dann jede Stunde 5 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad getaucht werden, so bemerkt man, daß das gänzliche Gerinnen der Milch zu verschiedenen Zeiten eintritt, aber immer viel frühzeitiger als bei den Proben von Kontrollmilch.

4) Wien. klin. Wochenschr. 1901. No. 42. p. 1025.
5) Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 32. 1902. p. 327.
6) Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 47. 1908. p. 177.

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Während die sterilisierte Milch auch nach dem Einimpfen der Sarcine ihre flüssige Beschaffenheit beibehält, wird die ungekochte Milch immer klebriger.

In glukosiertem Agar hat man keine Gasentwickelung, in der Brühe bildet sich kein Indol.

Die Sarcina wird durch die gewöhnlichen alkalischen Farblösungen homogen gefärbt, ohne daß die von Nagano beobachteten Körnerbildungen sich bemerkbar machen. Sie ist unbeweglich, hat weder Geißeln noch Sporen, läßt sich nach der Methode von Gram leicht färben, und läßt keine Spur von jenen armbandförmigen Fäden erkennen, die von Löwenberg und Galli-Valerio beschrieben wurden. Sie kann eine Temperatur von 75° C 10 Minuten, von 80° C 5 Minuten und von 90° C 1 Minute lang aushalten, ist gegen die gewöhnlichen antiseptischen Lösungen sehr empfindlich, widersteht 24 Stunden lang dem Eintrocknen auf Gläsern und 4 Stunden lang der direkten Einwirkung des Sonnenlichtes.

* * *

Tierversuche: a) Ein Meerschweinchen, dem, mit einer Oese in sterilem Wasser zerriebene Agarkultur unter die Haut geimpft wird, zeigt schon nach 48 Stunden ein großes Geschwür an der Impfstelle und stirbt nach 4 Tagen. Die Untersuchung ergibt eine Vergrößerung der nebenstehenden Drüsen und eine mäßige Milzgeschwulst. Aus der Milz und aus dem Eiter des Abscesses läßt sich die Sarcine von neuem isolieren; die Blutkulturen haben keinen Erfolg.

b) Die aus der Milz des Meerschweinchens stammenden Kulturen töten ein zweites Meerschweinchen, dem sie eingeimpft werden, innerhalb 5 Tagen; der Befund ist derselbe wie bei dem ersten.

c) Eine Oese zerriebener Kulturpatina, in das Bauchfell eines dritten Meerschweinchens eingeimpft, tötet dasselbe innerhalb 46 Stunden; bei der Obduktion findet man die Peritonealhöhle voll mit einer an Sarcinen überreichen, serumhaltigen, eitrigen Flüssigkeit. Die Milz ist sehr groß, die Leber weist zwei kleine Abscesse mit an Sarcinen reichem Eiter auf. Man isoliert von neuem die Sarcine aus dem Eiter, der Leber, aus der Bauchfellflüssigkeit, aus der Milz und aus dem Herzblut.

d) Ein mit einer Oese Agarkultur unter die Haut geimpftes Kaninchen stirbt nach 75 Stunden mit einem großen Geschwür an der Impfstelle, einem serum-gallertartigen Oedem des abschüssigen Bauchteils und einer Milzgeschwulst. Aus dem Eiter, aus dem Oedem und aus der Milz wird die Sarcine wieder isoliert.

e) Die Einimpfung in das Bauchfell eines zweiten Kaninchens tötet dasselbe in 48 Stunden unter ziemlicher Vergrößerung der Milz; Serum- und Fibrinerguß im Bauchfell und im Herzbeutel. Dort wird die Sarcine aus dem Exsudat, aus der Milz und aus dem Blut wieder isoliert.

f) Zwei weiße Mäuse, denen einige Tropfen einer Emulsion von Agarkultur unter die Haut eingeimpft werden, sterben nach 18—25 Stunden, ohne erhebliche Verletzungen aufzuweisen; aus der Milz und aus dem Blut wird die Sarcine wieder isoliert.

g) Eine junge weiße Ratte, der wenige Tropfen Emulsion unter die Haut eingeimpft werden, zeigt an der Impfstelle eine erhebliche Infiltration; nach 2 Tagen bildet sich ein erbsengroßer Absceß, der sich binnen 7—8 Tagen wieder einzieht, ohne den Tod herbeizuführen.

h) Eine andere weiße Ratte, die mit $^1/_2$ ccm derselben Emulsion von Agarkultur in die Bauchfellhöhle geimpft wird, stirbt innerhalb 48 Stun-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

den unter Auftreten von serofibrinöser Bauchfellentzündung und einer ausgesprochenen Milzgeschwulst. Die Sarcine wird aus der Milzmasse, aus dem Blut und aus dem Bauchfellexsudat wieder isoliert.

i) Geringe Mengen Bouillonkultur unter die Haut eingeimpft, werden von den Meerschweinchen, den Kaninchen und den weißen Ratten entweder ohne irgendwelche Reaktion, oder unter Auftreten von vorübergehenden örtlichen Erscheinungen ertragen. Eine Oese voll Bouillonkultur, in die Bauchhöhle eingeimpft, reicht immer aus, um die Meerschweinchen, die Kaninchen und die weißen Ratten zu töten. Letztere sind sogar gegen $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ Oese unter die Haut eingespritzter Bouillonkultur höchst empfindlich.

k) 30—45 Tage alte Bouillonkultur tötet die Tiere, auch wenn in bedeutenden Mengen eingeimpft (1—2 Agarkulturröhrchen), nie schneller als in 60—70 Stunden.

l) Die durch Hitze und Chloroformdämpfe getöteten Agarkulturen rufen gar keine Störungen hervor, selbst wenn sie in beträchtlicher Menge in das Bauchfell oder in die Adern der Meerschweinchen oder der Kaninchen eingeimpft werden.

m) Der wiederholte Durchgang der Sarcinen durch den Körper der Meerschweinchen und der Kaninchen ändert nichts an der Virulenz derselben, weder für diese noch für andere Tiere.

n) Hunde und Hühner sind absolut unempfindlich.

o) Die Brustwarzen eines säugenden Kaninchens werden mit einer Patina von Agarkultur bestrichen; das Tier zeigt keinerlei Störungen, und die Jungen ertragen die mit der Milch eingenommenen Sarcinen sehr gut.

p) Die Virulenz der Sarcine erhält sich nach zahlreichen Durchgängen 2 Monate lang unverändert; nach 3 Monaten ist sie aber verschwunden und auf keinem Wege gelingt es, sie wieder hervorzurufen, auch nicht durch die von Vincent empfohlenen Kulturen in Kollodiumsäckchen.

q) Die nach der Methode von Lustig-Galeotti bereiteten Nukleoproteide erschienen selbst bei Einimpfung von beträchtlichen Mengen vollständig unschädlich.

Es ist demnach nicht unwahrscheinlich, daß es sich um eine gewöhnliche Sarcina lutea der Luft handelt, welche, sei es durch ihren Aufenthalt im Mist, sei es während ihres Durchganges durch den Darm des Schwabenkäfers, sonstiger gewöhnlicher koprophager Käfer[1]) oder anderer Insekten, sei es durch ihr Verweilen in in Fäulnis begriffenen organischen Substanzen, pathogene Eigenschaften erworben hat, was übrigens nach meiner Ansicht die Bedeutung der Beobachtung nicht vermindert.

Bologna, August 1910.

1) In der erwähnten Arbeit ergab der Durchgang der Keime durch den Darm verschiedener Käfersorten dasselbe Resultat, das ich beim Durchgang durch die Küchenschwaben erhalten hatte.

Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

A propos de la virulence des cicatrices rabiques.

[Service antirabique de l'Institut Impérial de Médecine expérimentale à St. Pétersbourg.]

Par le Dr. **Raphaël Pirone.**

La question de la virulence des cicatrices rabiques, fut posée la première fois par Pace[1]) en 1903. Chez un enfant mort de rage et qui n'avait subi nul traitement, il put constater, à l'aide de la preuve biologique, l'existence du virus rabique au siège de la morsure. Les lapins injectés avec une émulsion de la cicatrice cutanée, soit dans la chambre antérieure de l'œil, soit dans le nerf sciatique, tombèrent de rage en un laps de temps de 14 à 23 jours.

L'intérêt de cette observation était non seulement théorique, mais pratique aussi, parce que, si elle était confirmée, elle aurait pu jeter de la lumière sur les phénomènes par lesquels débute d'ordinaire la rage. Une des choses en effet qui frappe le plus, dans les cas de rage humaine, c'est la symptomatologie au niveau de la cicatrice, caractérisée par la rougeur et la tuméfaction de celle-ci, et par des douleurs, qui irradient de la périphérie aux centres. Et rien ne saurait l'expliquer mieux peut-être qu'une sorte de procès réactif local, provoqué par la présence du virus à l'endroit de la morsure.

Mais jusqu'à présent l'observation de Pace demeure presque seule dans la littérature; car les rares chercheurs qui ont étudié des cicatrices rabiques au point de vue de la virulence, comme Abba[2]), Zaccaria[3]), ont eu des résultats négatifs.

L'année dernière nous avons eu l'occasion d'observer un cas de rage humaine suivi à une morsure à la figure. Nous avons pensé alors d'en profiter particulièrement pour l'étude de la virulence de la cicatrice.

Les données cliniques sont les suivantes.

Le nommé A. L., paysan du gouvernement de Novgorod, âgé de 16 ans, se présenta à l'Institut antirabique le 21 août 1909 et nous déclara que 6 jours auparavant, le 15 août, il avait été mordu par un chien, réconnu enragé par le vétérinaire. A la région zygomatique gauche il présentait encore les traces très évidentes des lésions subies sous forme d'égratignures superficielles de la peau, et d'une plaie près du pavillon de l'oreille couverte d'une croûte peu adhérente, longue 1 cm environ et profonde jusqu'aux tissus sous-cutanés. Des plaies pas encore cicatrisées, il présentait aussi à l'avant-bras et à la main gauche.

Tout de suite il fut soumis au traitement que dans les cas de morsure à la face on pratique dans notre Institut, et il le suivit jusqu'au 12 septembre, quand, précéde par une élévation de température (38,4°), rapidement s'établit le tableau de la rage déclarée: dysphagie, aëro- et hydrophobie, mydriase. La cicatrice à la face d'abord siège d'une sensibilité douloureuse, devint bientôt le point de départ de douleurs qu'irradiaient à la tête. Le lendemain céphalalgie intense, surexcitation, état convulsif. Le 14 mort.

---

1) Annales de l'Institut Pasteur. T. 17. 1903. p. 293.

2) Cité d'après Bertarelli e Volpino, Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino. 1903. p. 444.

3) Communication par lettre, dont nous tenons à remercier notre aimable confrère.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

A l'autopsie, pratiquée 20 heures après la mort, et qui ne révéla rien que les faits anatomiques connus du côté du système nerveux central, on préleva, pour l'étude histologique, des fragments de la corne d'Ammon, de l'écorce cérébrale, de la moelle épinière et allongée, du cervelet et des différents organes. Il fut prélevé encore la cicatrice de la région zygomatique le derme y compris. Avec celle-ci, coupé en petits morceaux et longuement broyée avec du sable stérilisé et ensuite délayée peu à peu avec de l'eau physiologique, on fit une fine émulsion, qu'on laissa reposer quelques minutes.

La partie supérieure de l'émulsion aspirée dans une seringue fut injectée le 16 septembre à 3 lapins. Deux, injectés sous la dure-mère, reçurent chacun $^1/_2$ c. c. d'émulsion; au troisième l'on injecta 1 c. c. d'émulsion dans les muscles de la nuque. Les résultats de l'expérience sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Lapins injectés	Quantité d'émulsion	Durée de l'observation	Résultat
gris, 1400 g	$^1/_2$ c. c. sous la dure-mère	16. IX. 1909 — 15. I. 1910	—
gris, 1500 g	$^1/_2$ c. c. sous la dure-mère	id. — id.	—
noir, 1400 g	1 c. c. dans les muscles de la nuque	id. — id.	—

Une observation bien plus prolongée des lapins nous a paru inutile, d'autant plus que le 15 janvier ils étaient bien portants et considérablement augmentés de poids.

Ces résultats nous dispensent de toute considération.

Néanmoins, nous ne voudrions par là conclure d'une façon absolue que la cicatrice rabique soit dépourvue de virulence, contrairement aux conclusions de Pace.

Nous sommes d'avis que dans une maladie comme la rage, toute observation positive bien établie, coeteris paribus a plus de valeur qu'une pareille négative. D'ailleurs nous croyons, en ce qui est de la virulence des cicatrices rabiques en particulier, que toute conclusion en un sens ou en l'autre est encore prématurée, étant donné le petit nombre d'observations pratiquées jusqu'à présent.

Pour le moment il faudra peut-être se borner encore à recueillir du matériel. Et c'est exclusivement dans ce but que nous avons communiqué nôtre observation.

Nachdruck verboten.

Die Mortalität und Inkubationsperiode bei Rabies des Menschen nach dem Materiale der Wutschutzstation zu Charkow während der Jahre 1888—1908 [1]).

[Aus dem Bakteriologischen Institut zu Charkow.]

Von Dr. **S. Kozewaloff.**

Im Laufe von 21 Jahren (von 1888—1908) wurden in der Charkower Wutschutzstation mit antirabischen Impfungen im ganzen 24051 Personen, die von verdächtigen Tieren gebissen waren, behandelt. Außerdem wurden noch 1557 (6 Proz.) Personen, die zwar nicht gebissen waren,

1) Auszug aus einem auf dem XI. Pirogoffschen Kongreß in St. Petersburg im April 1910 gehaltenen Vortrage.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

Die Charkower Wut-

Zahl der Schutzgeimpften	Gesamtmortalität		Reduzierte Mortalität[1])		Rubriken der Gebissenen[2])						Ver-			
					A		B		C		am Kopf und Gesicht		an den oberen Gliedmaßen	
	Anzahl der Todesfälle	Proz.	Anzahl der Todesfälle	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.
24 051	266	1,10	161	0,67	2077	8,5	2393	10,0	19 581	81,5	2025	8,4	12 975	54,0

aber auf irgendeine Weise mit den verdächtigen Tieren in Berührung kamen, geimpft.

Wie aus Tabelle I zu ersehen ist, verteilen sich diese 24051 Fälle nach dem Grade der Sicherheit von Tollwut bei dem beißenden Tiere folgenderweise: Der größte Teil der Fälle gehört zur Kategorie C, wo die Tollwut des beißenden Tieres nicht festgestellt werden konnte. Zu den Kategorieen A (die Tollwut wurde durch Infektion von Kaninchen festgestellt) und B (die Tollwut wurde auf Grund eines tierärztlichen Gutachtens festgestellt) gehören 18,5 Proz. der Fälle.

Die weitere Betrachtung dieser Tabelle ergibt, daß in bezug auf den Ort der Verletzung am meisten diejenigen Patienten vertreten sind, die an den oberen Gliedmaßen gebissen wurden (54 Proz.), es folgen dann die an den unteren Gliedmaßen Gebissenen (18,16 Proz.), am Kopfe und Gesicht (8,4 Proz.), am Rumpfe (4,7 Proz.). Die Zahl der an den oberen Gliedmaßen und Kopf Gebissenen muß noch auf Kosten der an den verschiedenen Körperteilen Gebissenen vergrößert werden.

Als Hauptverbreiter des Wutgiftes erscheinen Hunde, die 90,6 Proz. sämtlicher verletzten Personen gebissen haben, dann folgen Katzen (6,1 Proz.), Wölfe (1,2 Proz.) und schließlich andere Tiere: Pferde, Rinder, Schweine usw., im ganzen 2,1 Proz. Die Zahl der durch Wölfe Gebissenen war bis zum Jahre 1901 ziemlich groß, besonders ist das Jahr 1893 in dieser Hinsicht gekennzeichnet: In diesem Jahre waren 12 Proz. sämtlicher Verletzungen durch Wölfe verursacht. Während der letzten Jahre der Tätigkeit der Station hat sich die Zahl der durch Wölfe gebissenen Patienten bedeutend verringert, was durch Vernichtung dieser Tiere zu erklären ist.

Von den in der Charkower Wutstation behandelten gebissenen Personen sind im ganzen an Tollwut 266 gestorben, d. h. 1,10 Proz. Darunter waren 161, die 15 Tage nach beendeter Impfung gestorben sind, d. h. 0,67 Proz. Während der ersten Jahre der Tätigkeit der Station war die Mortalität sehr groß infolge der großen Zahl der durch Wölfe gebissenen Patienten.

In Tabelle II ist die Abhängigkeit der Mortalität von der Art des beißenden Tieres und dem Orte der Verletzung dargestellt. Den größten Prozentsatz der Todesfälle haben selbstverständlich die durch Wölfe

1) Nur die später als 15 Tage nach Beendigung der Schutzimpfung eingetretenen Todesfälle.

2) A. Die Wut des beißenden Tieres wurde durch Uebertragung festgestellt. B. Die Wut des beißenden Tieres wurde durch tierärztliches Gutachten festgestellt. C. Die Wut des beißenden Tieres wurde nicht festgestellt.

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle I.

schutzstation 1888—1908.

letzungen						Verletzungen durch							
an den unteren Gliedmaßen		am Rumpfe		an den verschiedenen Teilen des Körpers		Hunde		Katzen		Wölfe		andere Tiere	
Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.
6880	28,6	1125	4,7	1043	4,3	21 774	90,6	1480	6,1	283	1,2	514	2,1

Tabelle II.

Mortalität an Rabies der Schutzgeimpften in Abhängigkeit von der Art des Tieres und vom Sitze der Verletzung.

Verletzte	Zahl der Schutz-geimpften	Gesamtmortalität		Reduzierte Mortalität	
		Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.
durch Hunde	21 774	214	0,98	136	0,62
durch Katzen	1 480	6	0,40	6	0,40
durch Wölfe	283	46	16,25	19	6,71
durch andere Tiere	514	0	0,0	0	0,0
am Kopf und Gesicht	2 025	148	7,30	68	3,30
an den oberen Gliedmaßen	12 975	101	0,78	80	0,62
an den unteren Gliedmaßen	6 880	17	0,24	13	0,19
am Rumpfe	1 125	0	0,0	0	0,0

gebissenen Patienten geliefert: 16,25 Proz. der Gesamtmortalität und 6,71 Proz. der reduzierten, d. h. die Gesamtmortalität, die durch Wölfe verursacht war, war 15mal größer als die mittlere allgemeine Sterblichkeit (1,10 Proz.) und 10mal größer als die mittlere reduzierte Mortalität (0,67 Proz.). Die durch Hunde Gebissenen ergaben eine Gesamtmortalität von 0,98 Proz. und eine reduzierte Mortalität von 0,63 Proz. Eine viel geringere Sterblichkeit verursachten Katzen. Während der ganzen Zeit der Tätigkeit der Station sind im ganzen 6 Personen, die von Katzen gebissen waren, gestorben, d. h. 0,4 Proz. Die reduzierte Mortalität für die durch Katzen Gebissenen ist gleich der Gesamtmortalität. Aus derselben Tabelle ist die interessante Tatsache zu ersehen, daß unter den 514 Personen, die von anderen Tieren gebissen waren, kein einziger Todesfall notiert wurde. Die Tabelle zeigt ebenfalls deutlich die Abhängigkeit der Sterblichkeit von dem Orte der Verletzung: Während die am Kopfe und Gesicht Gebissenen eine Gesamtmortalität von 7,3 Proz. und eine reduzierte von 3,35 Proz. lieferten (7- resp. 5-mal höher als die mittlere Zahl), haben die an die oberen Gliedmaßen Gebissenen eine Gesamtmortalität von 0,78 Proz. und eine reduzierte von 0,62 Proz. ergeben, die an die unteren Gliedmaßen Gebissenen 0,24 resp. 0,19 Proz. Von den nur am Rumpfe Gebissenen ist kein einziger gestorben.

Die Tabelle III demonstriert die Dauer der Inkubationsperiode bei Tollwuterkrankung, sowohl wie die Abhängigkeit der Länge dieser Periode von manchen Faktoren.

Von den 266 Todesfällen von Tollwut im Laufe der 21 Jahre gelang es, die Dauer der Inkubationszeit genau in 212 Fällen festzustellen. Wie

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle III.

Inkubationszeit bei Rabies der Menschen und dessen Abhängigkeit von der Art des Tieres, vom Sitze der Verletzung, vom Alter und Geschlecht der Gebissenen.

Gestorbene	Inkubationszeit bis 20 Tage		Inkubationszeit 20—40 Tage		Inkubationszeit 40—60 Tage		Inkubationszeit 60—80 Tage		Inkubationszeit 80—100 Tage		Inkubationszeit 100—200 Tage		Inkubationszeit mehr als 200 Tg.		Gesamtzahl der Fälle
	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	Anzahl	Proz.	
von den Verletzungen durch Hunde	17	10,4	65	40,0	45	27,5	10	6,1	8	4,9	11	6,8	7	4,3	163
von den Verletzungen durch Wölfe	12	26,5	21	46,5	7	15,5	1	2,3	1	2,3	3	6,9	—	—	45
von den Verletzungen am Kopfe und Gesicht	26	21,3	61	50,0	23	19,0	3	2,4	2	1,6	5	4,1	2	1,6	122
von den Verletzungen an den oberen Gliedmaßen	3	3,8	21	27,0	27	34,6	9	11,5	5	6,4	8	10,3	5	6,4	78
von den Verletzungen an den unteren Gliedmaßen	—	—	4	33,3	3	25,0	1	8,1	2	16,7	1	8,3	1	8,3	12
Männer	11	13,5	24	29,6	26	32,2	4	5,0	4	5,0	7	8,6	5	6,1	81
Frauen	3	13,1	10	48,5	6	26,0	2	8,7	—	—	1	4,3	1	4,3	23
Kinder bis 15 Jahre	15	14,0	52	48,2	21	19,4	7	6,5	5	4,6	6	5,5	2	1,8	108
Summe	29	13,7	86	40,6	53	25,0	13	6,1	9	4,2	14	6,6	8	3,8	212

aus Tabelle III hervorgeht, tritt die Erkrankung an Tollwut am häufigsten 20—40 Tage nach der erfolgten Verletzung ein (in 40,6 Proz. der Fälle), weiter folgt eine Periode von 40—60 Tagen (25 Proz.); die Periode von 12—20 Tagen lieferte 13,7 Proz. sämtlicher Todesfälle, d. h. bei 79,3 Proz. sämtlicher Todesfälle war die Inkubationsperiode bis zu 60 Tagen; bei den übrigen 20,4 Proz. war sie länger als 60 Tage. Eine Inkubationsperiode von 12—15 Tagen wurde in 9 Fällen beobachtet. Das Minimum der Inkubationsperiode während der 21 Jahre betrug 12 Tage bei einem 3-jährigen Mädchen, das von einem Wolfe gebissen wurde und ausgedehnte Verletzungen des Kopfes und des Gesichtes zeigte.

Eine Inkubation über 200 Tage wurde in 8 Fällen, d. h. in 3,8 Proz. beobachtet. Länger als 1 Jahr dauerte die Inkubationszeit in 3 Fällen.

Da Fälle mit einer derartig ausgedehnten Inkubationszeit sehr selten vorkommen, sollen hier ihre Krankheitsgeschichten kurz mitgeteilt werden.

Fall 1. 10-jähriger Junge, am 31. Mai 1904 von einem Hunde gebissen, zeigte 5 Wunden an der rechten Handwurzel; erkrankte an Rabies im Juni 1906. Inkubation über 2 Jahre.

Fall 2. 8-jähriges Mädchen, am 6. Juni 1906 von einem Hunde gebissen; 3 tiefe Wunden am linken Unterschenkel; Ende Juni 1907 an Tollwut gestorben. Inkubationsperiode über 1 Jahr.

Fall 3. 21-jähriger Mann, am 20. Aug. 1908 von einem Hunde gebissen; eine kleine Wunde am kleinen Finger der rechten Hand; am 17. Sept. 1909 mit Symptomen der Tollwut in die Wutschutzstation eingeliefert; am 19. Sept. gestorben. Inkubationszeit 393 Tage.

Was die Abhängigkeit der Inkubationsperiode von verschiedenen Faktoren anbelangt, so wurden folgende Momente berücksichtigt: 1) Die Dauer der Inkubationszeit bei Verletzungen durch Hunde und Wölfe. 2) Die Dauer der Inkubation bei Verletzungen verschiedener Körper-

Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

teile. 3) Die Dauer der Inkubation bei Männern, Frauen und Kindern bis zu 15 Jahren.

Bei Verletzungen durch Wölfe wird eine kurze Inkubationsperiode häufiger beobachtet als bei Verletzungen durch Hunde. Eine Inkubation bis zu 20 Tagen ist bei Wölfen in 26,5 Proz. der Fälle, bei Hunden in 10,4 Proz. notiert; eine Inkubation von 20—40 Tagen kommt bei Wölfen in 46,5 Proz., bei Hunden in 40 Proz. vor. Es erkranken also die durch Hunde Gebissenen an Tollwut bis zu 40 Tagen nach der Verletzung 50,4 Proz. sämtlicher Verletzten: von den durch Wölfe Gebissenen 73 Proz. Eine Inkubationsperiode über 200 Tage bei den durch Wölfe Verletzten wurde kein einziges Mal beobachtet. Die durch Katzen verletzten Personen sind in dieser Tabelle nicht aufgenommen, da die Zahl der Erkrankungen dieser Kategorie sehr gering war (4 Fälle mit genau festgestellter Inkubationsperiode). Die Tabelle III zeigt ebenfalls sehr deutlich die Abhängigkeit der Inkubationsdauer von dem Orte der Verletzung: Während bei Verletzungen am Kopfe und Gesicht bis zu 20 Tagen nach der Verletzung 21,3 Proz. der Verletzten erkrankte, sinkt diese Zahl bei den Verletzungen an den oberen Gliedmaßen bis 3,8 Proz.; von den an den unteren Extremitäten Gebissenen erkrankte während der ersten 20 Tage kein einziger. Im Laufe der Periode vom 20.—40. Tage erkrankten von den am Kopfe und Gesicht Verletzten 50 Proz., von den an den oberen Gliedmaßen Gebissenen 27 Proz.

Es erkrankten also im Laufe von 40 Tagen nach der Verletzung von den am Kopfe und Gesicht Gebissenen 71,3 Proz., von den an den oberen Gliedmaßen Gebissenen 30,8 Proz. Für die Inkubationszeit über 40 Tage tritt ein umgekehrtes Verhältnis ein: Die Zahl der Erkrankungen bei Verletzungen am Kopfe und Gesicht wird geringer, während die Zahl für Verletzungen an den oberen Gliedmaßen größer wird. Trotzdem wurde auch bei Verletzungen am Kopfe und Gesicht eine Inkubationsperiode über 200 Tage in 2 Fällen beobachtet.

Die Verletzungen an den unteren Gliedmaßen waren im ganzen ihrer Zahl nach so gering (12 Fälle), daß es nicht gestattet ist, irgendwelche Schlüsse über die Dauer der Inkubationsperiode für diese Kategorie zu ziehen.

Was die Dauer der Inkubationsperiode bei Frauen, Männern und Kindern bis zu 15 Jahren anbelangt, so scheint sie bei Kindern und Frauen kürzer zu sein als bei Männern; es erkrankten bis zum 40. Tage nach der Verletzung 43,1 Proz. der Männer, 61,6 Proz. der Frauen und 62,2 Proz. der Kinder.

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Infektiosität des Strassenvirus für weisse Mäuse bei subkutaner Applikation.

[Aus dem Bakteriologischen Institut zu Charkow.]

Von Dr. **S. Kozewaloff.**

Bis vor kurzem herrschte in der Lehre von der Tollwut die Ansicht, daß die Virulenz sowohl des Virus fixe, wie des Straßenvirus bei subkutaner Applikation sehr gering sei.

Im Jahre 1907 veröffentlichte Fermi (1) seine Untersuchungen über

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die besondere Empfänglichkeit der Ratten und Mäuse für das Tollwutvirus bei subkutaner Applikation.

Diese Untersuchungen bezogen sich sowohl auf das Straßenvirus, als auch auf das Virus fixe des Instituts Sassari. Das Virus fixe von Fermi tötete bei subkutaner Injektion sämtliche infizierte Mäuse und Ratten. Bei seinen weiteren Untersuchungen zeigte Fermi (2), daß das Virus fixe von Sassari außer Ratten und Mäuse auch Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde bei subkutaner Applikation ohne Verlängerung der Inkubationszeit tötet.

Diese Untersuchungen von Fermi wurden bald von Remplinger, Marie (3), Kraus und Fukuhara (4) sowie von Schindler (5) bestätigt. Aber sowohl Fermi (6) selbst wie auch die letztgenannten Autoren wiesen darauf hin, daß Virus fixe verschiedener Herkunft bei weitem nicht dieselbe Virulenz besitzt. Während das Virus fixe von Sassari bei subkutaner Applikation sämtliche infizierte Tiere tötete, vermochte das Virus fixe anderer Institute die Tiere in geringerer Anzahl zu töten. So tötet das Pariser Virus fixe nur 20 Proz. der infizierten Tiere. Das Berliner Virus fixe tötete nach Schindler (5) 50 Proz. der weißen Mäuse, 33 Proz. der weißen Ratten und 20 Proz. der grauen Mäuse. Kraus und Fukuhara zeigten, daß das Virus fixe aus Kieff, Odessa und Krakau bei subkutaner Injektion virulent ist, während das Virus fixe aus Wien, Bukarest und Budapest bei dieser Applikationsweise sich als avirulent herausstellte.

Die Frage über die Virulenz des Virus fixe verschiedener Herkunft will ich hier weiter nicht erörtern. Ich möchte nur erwähnen, daß meine Untersuchungen über die Virulenz des Charkower Virus fixe bei subkutaner Injektion für weiße Mäuse eine Mortalität von 75 Proz. ergaben. Zurzeit interessiert mich die Frage über die Virulenz des Straßenvirus für Mäuse bei subkutaner Infektion.

Fermi (1) behauptet, daß 90 Proz. der subkutan mit Straßenvirus infizierten weißen Mäuse an Tollwut verenden. Nach Schindler (5) erkranken an Tollwut von den subkutan mit Straßenvirus infizierten weißen Mäusen 77 Proz., von grauen Mäusen 72 Proz. und von weißen Ratten 83 Proz. Die Tollwut war immer in paralytischer Form. In 5 Fällen Schindlers, bei welchen gleichzeitig mit den Mäusen auch Kaninchen infiziert wurden, konnte man bei den Mäusen die Diagnose Tollwut früher stellen als bei den Kaninchen. Die Inkubationszeit war: bis 10 Tage bei 2,2 Proz., 10—15 Tage bei 28,3 Proz., 16—20 Tage bei 45,7 Proz., 21—25 Tage bei 19,6 Proz., noch länger bei 4,3 Proz. Heymann (7) hat seine Untersuchungen mit bunten Ratten ausgeführt. Es zeigte sich, daß von 54 mit notorisch virulenten Gehirnen infizierten Ratten 42 an Tollwut verendeten. Die kürzeste Inkubationszeit betrug 6 Tage, die längste 30 Tage. Dieser Autor meint, daß die Inkubationszeit bei subkutaner Infektion der Ratten kürzer ist als bei intramuskulärer und sogar subduraler Infektion der Kaninchen.

Von den Autoren, die vor Fermi die Frage über die Empfänglichkeit von Mäusen und Ratten für das Tollwutgift bearbeiteten, möchte ich zunächst Remplinger (8) erwähnen. Derselbe infizierte schon im Jahre 1904 Mäuse und Ratten gleichzeitig subkutan und intramuskulär mit Virus fixe und erhielt eine Morbidität von 50 Proz. am 12.—13. Tage. Er hat auch als erster die eitrige Conjunctivitis als Frühsymptom der Erkrankung an Tollwut bei Mäusen und Ratten beschrieben. Ferner haben auch Nicolle und Chaltiel (9) sowie G. Valerio (10) Mäuse und Ratten sowohl mit Virus fixe wie mit Straßenvirus infiziert. Sie

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Mäuse						Kaninchen			
No.	Zeit der Impfung	Zahl der geimpften Mäuse	Zeit der Erkrankung	Inkubations-dauer	Zahl der an Sepsis verendeten	Zahl der gesund gebliebenen	Zeit der Erkrankung	Inkubations-dauer	Zahl der an Sepsis verendeten	Zahl der gesund gebliebenen
1	27. Nov.	3	—	—	1	2	—	—	—	1
2	3. Dez.	3	1 Maus 20. Dez.	17	—	—	20. Dez.	17	—	—
			1 „ 21. „	18						
			1 „ 4. Jan.	32						
3	12. „	3	1 „ 26. Dez.	14	—	—	26. „	14	—	—
			1 „ 28. „	16						
			1 „ 29. „	17						
4	12. „	3	1 „ 3. Jan.	22	—	2	3. Jan.	22	—	—
5	15. „	3	1 „ 28. Dez.	13	—	—	28. Dez.	13	—	—
			1 „ 29. „	14						
			1 „ 30. „	15						
6	17. „	3	—	—	—	3	8. Jan.	21	—	—
7	19. „	3	1 „ 8. Jan.	20	1	—	3. „	15	—	—
			1 „ 27. „	39						
8	23. „	3	1 „ 5. „	13	1	—	keine Impfung			
			1 „ 7. „	15						
9	26. „	3	1 „ 6. „	11	1	1	keine Impfung			
10	29. „	3	—	—	—	3	16. Jan.	18	—	—
11	31. „	3	—	—	—	3	11. „	11	—	—
12	7. Jan.	3	1 „ 25. „	18	—	2	16. „	9	—	—
13	18. „	3	1 „ 6. Febr.	19	—	2	4. Febr.	17	—	—
14	20. „	3	1 „ 26. „	37	1	1	keine Impfung			
15	23. „	3	1 „ 6. „	14	1	—	keine Impfung			
			1 „ 8. „	16						
16	24. „	3	1 „ 2. „	9	—	—	keine Impfung			
			1 „ 3. „	10						
			1 „ 13. „	20						
17	27. „	3	1 „ 9. „	13	—	1	keine Impfung			
			1 „ 10. „	14						
18	27. „	3	1 „ 7. „	11	—	—	keine Impfung			
			1 „ 9. „	13						
			1 „ 13. „	17						
19	29. „	3	1 „ 16. „	18	—	2	keine Impfung			
20	3. Febr.	3	3 Mäuse 13. „	10	—	—	13. Febr.	10	—	—
21	3. „	3	1 Maus 18. „	15	—	1	13. „	10	—	—
			1 „ 20. „	17						
22	5. „	5	1 „ 18. „	13	1	1	keine Impfung			
			1 „ 20. „	15						
			1 „ 21. „	16						
23	6. „	3	1 „ 19. „	13	—	—	keine Impfung			
			1 „ 20. „	14						
			1 „ 27. „	21						
24	9. „	3	1 „ 23. „	14	—	—	keine Impfung			
			2 Mäuse 24. „	15						
25	12. „	3	—	—	—	3	26. Febr.	14	—	—
26	17. „	3	1 Maus 3. März	14	—	1	10. März	21	—	—
			1 „ 6. „	17						
27	18. „	3	1 „ 28. Febr.	10	1	1	8. „	18	—	—
28	18. „	3	—	—	—	3	10. „	20	—	—
29	20. „	3	—	—	1	2	8. „	16	—	—
30	22. „	3	—	—	1	2	—	—	—	1
31	8. März	3	1 „ 28. „	20	1	1	20. „	12	—	—
32	9. „	3	1 „ 19. „	10	—	—	—	—	1	—
			1 „ 20. „	11						
			1 „ 10. April	32						
33	14. „	3	—	—	1	2	—	—	—	1

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

		Mäuse					Kaninchen			
No.	Zeit der Imptung	Zahl der geimpften Mäuse	Zeit der Erkrankung	Inkubationsdauer	Zahl der an Sepsis verendeten	Zahl der gesund gebliebenen	Zeit der Erkrankung	Inkubationsdauer	Zahl der an Sepsis verendeten	Zahl der gesund gebliebenen
34	24. März	3	1 Maus 26. April	33	—	2	—	—	1	—
35	26. „	3	1 „ 10. „	15	1	—	13. April	17	—	—
			1 „ 12. „	17						
36	27. „	3	1 „ 10. „	14	—	—	—	—	1	—
			1 „ 15. „	19						
			1 „ 19. „	23						
37	2. April	10	1 „ 10. „	8	1	3	16. April	14	—	—
			4 Mäuse 26. „	24						
			1 Maus 13. Mai	41						
38	6. „	10	2 Mäuse 21. April	15	—	3	21. „	15	—	—
			4 „ 23. „	22						
			1 Maus 29. „	23						
39	9. „	5	1 „ 27. „	18	2	—	—	—	1	—
			1 „ 29. „	20						
			1 „ 13. Mai	34						
Sa.	—	135	72	—	16	47	21	—	4	3

bedienten sich aber dabei nicht der subkutanen Methode, sondern infizierten die Tiere entweder subdural oder intramuskulär oder in die vordere Augenkammer.

Meine Versuche wurden an 135 weißen Mäusen ausgeführt; zur Infektion derselben wurden 39 Gehirne benutzt, die größtenteils von Hunden stammten, welche zur Untersuchung in die hiesige Pasteur-Station eingeliefert wurden. Es wurden also im ganzen 39 Versuche angestellt. Größtenteils wurden für jeden Versuch 3 Mäuse benutzt; in einzelnen Versuchen 5—10 Mäuse. Bei 28 Versuchen wurden gleichzeitig mit den Mäusen auch Kaninchen, je ein Tier für den Versuch, subdural infiziert.

Die Infektion der Mäuse geschah in der Weise, daß jedem Tiere 1 ccm einer sehr dicken Gehirnemulsion unter die Rückenhaut injiziert wurde.

Die Resultate dieser Versuche sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt.

Die Tabelle zeigt, daß von 135 weißen Mäusen, die mit den zu untersuchenden Gehirnen subkutan infiziert waren, 72 an Tollwut erkrankten, 16 an Sepsis verendeten und 47 gesund blieben. Wenn wir von der Gesamtsumme der Tiere die 16 an Sepsis verendeten abziehen, so ergibt sich, daß der Prozentsatz der Morbidität der weißen Mäuse bei subkutaner Infektion mit Straßenvirus 60 Proz. ausmacht. Berücksichtigen wir aber nur diejenigen Versuche, bei welchen die Tiere mit zweifellos rabischen Gehirnen infiziert wurden (d. h. wenn wir die Versuche 1, 30 und 33 nicht mitrechnen), so ergibt sich, daß von 124 Mäusen an Tollwut 72 erkrankten, an Sepsis 13 verendeten und gesund 41 blieben; die Morbidität wird also 63,5 Proz. ausmachen. Bei Schindler sind, wie ich schon erwähnt habe, von 60 Mäusen, die mit notorisch virulenten Gehirnen subkutan geimpft waren, 46, d. h. 76,6 Proz. an Tollwut zugrunde gegangen. Bei Heymann sind von 54 bunten Ratten 42 an Tollwut gestorben. Die Resultate dieser Autoren sind also günstiger ausgefallen als meine.

Eine genauere Betrachtung der Versuche, bei welchen Gehirne wutkranker Tiere angewandt wurden, ergibt folgendes: Bei 10 Versuchen

Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

sind zu verschiedenen Zeiten sämtliche subkutan geimpften Mäuse zugrunde gegangen (Versuche 2, 3, 5, 16, 18, 20, 23, 24, 32, 36); bei 5 Versuchen erkrankte ein Teil der Tiere an Tollwut, der andere an Sepsis (Versuche 7, 8, 15, 35, 39); bei 15 Versuchen erkrankte an Tollwut nur ein Teil der infizierten Mäuse, die übrigen blieben gesund (bei den Versuchen 9, 14, 17, 21, 26, 27, 31 blieb gesund je 1 Maus, bei den Versuchen 4, 12, 13, 19, 34 blieben gesund je 2 Mäuse, bei den Versuchen 37, 38 blieben gesund von 10 infizierten Mäusen je 3); bei 6 Versuchen sind sämtliche Mäuse gesund geblieben, während gleichzeitig subdural infizierte Kaninchen an Tollwut erkrankten (Versuche 1, 30, 33).

Die Betrachtung der Inkubationsdauer bei den infizierten Mäusen ergibt folgendes:

8 Tage	9 Tage	10 Tage	11 Tage	13 Tage	14 Tage	15 Tage	16 Tage	17 Tage
1 Maus	1 Maus	6 Mäuse	3 Mäuse	6 Mäuse	8 Mäuse	9 Mäuse	3 Mäuse	6 Mäuse

18 Tage	19 Tage	20 Tage	21 Tage	22 Tage	23 Tage	24 Tage	über 30 Tage
4 Mäuse	2 Mäuse	4 Mäuse	1 Maus	5 Mäuse	2 Mäuse	4 Mäuse	7 Mäuse

Das Maximum der Inkubationszeit 41 Tage. Die Inkubationsdauer bei den 21 Kaninchen, die gleichzeitig infiziert wurden und an Tollwut verendeten, betrug:

9 Tage	10 Tage	11 Tage	12 Tage	13 Tage	14 Tage	15 Tage	16 Tage	17 Tage
1 Kan.	2 Kan.	1 Kan.	1 Kan.	1 Kan.	3 Kan.	2 Kan.	1 Kan.	2 Kan.

18 Tage	20 Tage	21 Tage	22 Tage
3 Kan.	1 Kan.	2 Kan.	1 Kan.

Die Inkubationsperiode war also in dem größten Teile der Fälle bei Mäusen nicht länger als bei den Kaninchen. Bei 4 Versuchen war sie kürzer (Versuche 26, 27, 35, 37).

Das Krankheitsbild bei mit Wutgift subkutan infizierten Mäusen ist sehr typisch. Die Erkrankungen zeigen immer die paralytische Form. Zunächst entsteht eine Parese der hinteren Extremitäten; die Maus ist nicht mehr imstande, so flott die Beine zu bewegen wie ein gesundes Tier; der Gang wird dadurch verlangsamt; auf den Rücken gelegt, stellt sich die Maus nicht sofort auf die Beine wie ein gesundes Tier, sondern mit großer Mühe. Wird die Maus von der Höhe auf den Tisch geworfen, so bleibt sie einige Zeit unbeweglich liegen, anstatt sofort davon zu laufen, wie das ein gesundes Tier zu tun pflegt. Die Parese geht schnell in eine Paralyse der hinteren Extremitäten über. Häufig ist die Paralyse auf einer Seite deutlicher ausgesprochen als auf der anderen. Zuweilen beobachtet man anstatt einer Paraplegie eine Hemiplegie. In dem größten Teile der Fälle geht der Erkrankung eine eitrige Conjunctivitis voran. Im allgemeinen ist das Krankheitsbild so charakteristisch, daß es mit keinem anderen zu verwechseln ist. Die Krankheit dauert 24 Stunden, seltener weniger.

Meine Untersuchungen bestätigen also die Beobachtungen anderer Autoren über die Empfänglichkeit der weißen Mäuse für das Straßenvirus bei subkutaner Infektion; sie zeigen aber gleichzeitig, daß diese Methode an Zuverlässigkeit der klassischen Methode der subduralen Infektion der Kaninchen nachsteht. Trotzdem halte ich es für möglich, die weißen Mäuse als Versuchstiere zur Prüfung der in die Pasteur-Stationen eingelieferten Gehirne zu empfehlen. Die Billigkeit des Tiermaterials und der geringe Zeitaufwand bei dieser Methode ermöglichen es, Massenuntersuchungen von verdächtigen Gehirnen auszuführen, was für russische Pasteur-Stationen, wo die Patientenzahl 2000—3000 im Jahre erreicht, von besonderer Wichtigkeit ist.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In denjenigen Fällen, wo das Resultat der Untersuchung des Gehirns von besonderer Wichtigkeit erscheint, wird selbstverständlich bei negativem Resultate der histologischen Untersuchung eine subdurale Infektion von Kaninchen notwendig sein.

Literatur.

1) Fermi, Cl., Die Empfänglichkeit der Muriden der subkutanen Wutinfektion gegenüber. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 43.)
2) —, Ueber die besondere Virulenz des fixen Virus des antirabischen Instituts Sassari. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 49.)
3) Marie, Bull. de l'Instit. Pasteur. 1908. No. 17.
4) Kraus u. Fukuhara, Ueber das Lyssavirus „Fermi“. (Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 49.)
5) Schindler, Ueber Tollwutimpfungen an Muriden. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 61. 1908.)
6) Fermi, Cl., Ueber die Differenz in der Virulenz des fixen Virus von verschiedenen antirabischen Instituten. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 43.)
7) Heymann, Ueber Verwendbarkeit der bunten Ratte zur Tollwutdiagnose. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 62.)
8) Remplinger, Rage expérimentale de la souris et du rat. (Compt. rend. de la Societé biol. 1904.)
9) Nicolle et Chaltiel, Annal. de l'Instit. Pasteur. 1904.
10) Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 40.

Nachdruck verboten.

Zur Aetiologie der Menschenpocken.

[Hygienisches Institut der Kgl. Universität Cagliari.]

Von **O. Casagrandi,** o. ö. Prof. der Hygiene und Vorstand des Instituts.

Mit 4 Textfiguren.

Drei grundlegende Tatsachen förderten meiner Ansicht nach unsere Kenntnisse über die Aetiologie der Menschenpocken.

Im Vordergrund steht Guarnieris Entdeckung der Züchtungsfähigkeit des Virus in der Kaninchencornea und der nachträglichen Erzeugung in den Hornhautzellen jener eigentümlichen, als Cytoryctes variolae bezeichneten Körperchen. Die Entdeckung wurde bald von Monti bestätigt und durch Untersuchungen über die Lokalisation des Variolavirus in den Organen ergänzt, eine Studie, welche hinsichtlich des Knochenmarks Golgi schon vor einigen Jahren an der Hand speziell mikroskopischer Befunde eingeleitet hatte.

An zweiter Stelle kommt der von mir jüngst [1]) erbrachte Beweis der Filtrabilität des Virus durch Kerzen, die sich von den gewöhnlich sichtbaren und züchtungsfähigen Bakterien nicht passieren lassen, gestützt auf der Erzeugung des Guarnierischen Phänomens — was in kurzer Frist auf Grund des ersten Befundes eine Bestätigung durch Levi della Vida erfuhr. Das technische Verfahren basiert wesentlich auf der feinen Zerreibung des mit Quarz gemischten Blatternmaterials in drei aufeinanderfolgenden Mörsern aus Porzellan, Achatstein und Stahl und auf der starken Verdünnung des Virus, ehe es der Filtration ausgesetzt wird. Dies Verfahren hatte ich schon vorher in meinen Versuchen über die Filtrierbarkeit des Vaccinevirus mit Erfolg erprobt [2]).

1) Policlinico. Sez. pratica. Roma 1908, No. 11. 13.

2) Vgl. Studi sul vaccino, Ann. Igiene sperim., Roma 1906, wo auch die früheren Untersuchungen berichtet sind. Prowazek behauptet, der Variolaerreger passiert die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Als dritter Tatsache gedenke ich nun der Gegenwart kleiner, mittels spezifischer Färbungen und bei Dunkelfeldbeleuchtung beweisbarer Körperchen in den Zellen der mit filtriertem Variolavirus geimpften Kaninchenhornhaut, die sich von denen der cornealen Vaccineinfektion kaum differenzieren lassen und die ich schon 1906 mit Azur II und Eosin sichtbar machte. Volpino endlich gebührt das Verdienst, unsere Aufmerksamkeit auf eine höchst wesentliche Eigentümlichkeit dieser Vaccinekörperchen gelenkt zu haben, d. h. auf ihre aktive Beweglichkeit.

Diese drei innig aneinander knüpfenden Tatsachen führten mich, in Ergänzung zu meinen schon 1908 veröffentlichten Untersuchungen[1]), zur Anstellung einer neuen Versuchsreihe, deren Ergebnisse ich größtenteils im September 1909 der VI. Versammlung der Pathologen in Modena[2]) und im folgenden November der Versammlung der italienischen Gesellschaft für Pathologie und koloniale Hygiene in Neapel vorgelegt und in meiner jüngst erschienenen Arbeit[3]) ausführlich erörtert habe. Vorliegende zusammenfassende Note ergänzt sich mit einigen nachträglichen Beobachtungen.

* * *

Mit der Ueberzeugung, daß die von mir angegebene technische Verfahrungsweise mehr oder weniger wirksame Filtrate lieferte, die sich aber stets fähig erwiesen, Hautpusteln in den Hunden und Guarnierische Erscheinungen in der Kaninchencornea hervorzurufen, ob das dazu nötige Material von Menschenpusteln in voller Ausschlagsperiode stammte, oder ob es von Hundeblattern in ihrem Rückbildungsstadium herrührte, setzte ich meine Untersuchungen über die Variolavirusfiltrabilität weiter fort und konnte somit zuerst feststellen, daß das Pockenvirus in der Pustelläsion sich immer filtrierbar erweist. Demnach ist man nicht berechtigt, die Filtrabilität des Virus in Abrede zu stellen, wenn das Material in der Rückphase des Hautausschlages gesammelt wird, was einige neuere Versuche von Terni[4]) nachzuweisen versuchen. Ohne Zweifel zeigen sich die Filtrate aus Krustenmaterial minder wirksam; wenn man aber die Kontrollversuche, die durch Verimpfung desselben nicht filtrierten Materials angestellt wurden, in Erwägung zieht, leuchtet es ein, daß die Wirksamkeit der Filtrate aus Krustenmaterial mit der Wirksamkeit des Virus der Borken selbst übereinstimmt, jedoch ist diese bedeutend geringer als die Virulenz des in den Pusteln in vollem Ausschlag enthaltenen Virus.

Doch weiter: Die von mir befolgten technischen Einzelheiten, um das Virus filtrierbar zu machen, wobei ich zur Folgerung gelangte, daß es in der Hautläsion sich immer filtrierbar zeigte, und die Versuche sogar über die Virusfiltrabilität im allgemeinen zwingen mich zur Annahme, daß das Virus, um die Fähigkeit zu gewinnen, die Filter zu passieren, keine Entwicklungsstadien durchzumachen braucht, die sich von den vorhandenen in der Pustelläsion unterscheiden.

* * *

Ultrafilter nicht, dagegen habe ich beweisen können, daß das Vaccinevirus die Collodionmembrane durchdringt. (Boll. Soc. Cultori sc. med. nat. Cagliari, 30 maggio 1908.)

1) Vgl. Policlinico, l. c.; Riforma medica, anno XXIV, No. 13; Boll. Soc. cultori sc. med. e nat. Cagliari, l. c.; V. Congr. Soc. di Patologia, Palermo 1908.

2) Vgl. Elenco stampato dei sunti e comunicazioni, Modena 1909.

3) Etiologia del vaiuolo umano. (Annali d'Igiene sperim. Roma 1910. fasc. 1.)

4) Diese Zeitschrift. Abt. II. 1909.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die sichergestellte Filtrabilität des Virus veranlaßte mich dennoch, Untersuchungen über die mit filtriertem Variolavirus verimpfte Kaninchenhornhaut auszuführen.

Ich teile nun ganz summarisch die jüngst erzielten Resultate, wie sie sich aus der Durchmusterung meiner frischen und gefärbten Präparate ergeben, mit.

Ich möchte hervorheben, daß ich als einer der ersten bei der mikroskopischen Untersuchung die Dunkelfeldbeleuchtung verwendet habe, indem ich nach Bedarf die gewöhnlichen Spiegelkondensatoren der Firma Zeiss und Reichert (Fa) oder den achromatischen, nach meinen Angaben modifizierten Kondensator von Koristka oder endlich das Leitzsche dunkle Diaphragma A No. 95 benutzte.

Ich füge noch hinzu, daß ich zum Zweck starker, bis 1125-facher Vergrößerungen statt der sonstigen schwachen achromatischen Objektive Koristkas apochromatische Objektive 8 mm und 4 mm (letzteres mit einem geeigneten Endodiaphragma versehen) gebraucht habe. Es standen mir auch zur Verfügung die Immersionsobjektive $^1/_{15}$ mm halbapochromatisch und 2 mm apochromatisch (num. Ap. 1,30), beide mit einem endoobjektiven Diaphragma versorgt. Ich habe nach Bedürfnis schwache (Auers Gasglühlicht) oder starke (oxydrisches Licht) Lichtquellen verwendet.

Was die gefärbten Präparate anbelangt, so bewährten sich besonders vorteilhaft die Klatschpräparate, die aus der mit der Tätowiernadel geimpften Hornhaut hergestellt wurden, denn auf diese Weise zeigt sich das ganze corneale Gebiet behaftet. Manchmal habe ich Serienschnitte verfertigt, die ich horizontal und nicht normal zur Augenachse führte, da man so imstande ist, ein breiteres Epithelialgebiet zu beherrschen.

Ferner, nachdem ich viele der gebräuchlichen Fixiermittel erprobt und Flemmings Lösung, Zenkers Flüssigkeit, alkoholisches Sublimat, weil sie nicht einer guten Fixierung und Färbung der Granula entsprachen, zurückgewiesen hatte, gab ich für die Klatschpräparate dem Methylalkohol den Vorzug und für die Schnitte der Golgischen Flüssigkeit (Arsensäure, Formalin, Alkohol) oder einer verwandten Lösung, der noch Platinchlorid zugesetzt wurde.

Endlich, betreffs der Farbstoffe, nach den Versuchen mit Toluidinblau, Chresylviolett, Pyoctanin, Fuchsin, Magentarot, Tionin, bin ich bei Giemsas Mischung (in der Verdünnung 1:30), Azur II (0,8 : 1000 T. 1), Eosin AG (1 : 10000, 20000 T. 10) stehen geblieben. Man läßt diese Lösungen 48 Stunden lang einwirken, und so wird verhindert, daß in den nächstfolgenden Behandlungen, besonders mit Alkohol und Xylol (wo die Präparate kurze Zeit verbleiben müssen, um scharfe Granuladifferenzierungen zu erzielen), die feinsten Granula, die sich sonst blau tingieren, rot gefärbt zur Darstellung kommen.

So etwas ist mir im Jahre 1906 bei Anwendung der Doppelfärbung mit Azur II-Eosin passiert, erstens weil die Eosinlösung stärker als die oben angegebene war, zweitens weil die Präparate längere Zeit in Xylol verweilten [1]). Man kann sich auch der Borrelschen Färbung mit Magentarot und Pikroindigokarmin bedienen, nur falls man nicht die Fixierung der Präparate mit Flemmingscher Lösung vorgenommen hat.

Dies vorausgesetzt, teile ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit.

* * *

1) Vgl. Anmerkung in der Mitteilung an der Soc. cultori sc. med. e nat. Cagliari, Sitzung vom 18. Februar 1909.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den mit Variolavirus verimpften Hornhautzellen konnte ich mit der Dunkelfeldbeleuchtung zarte Körnchen beobachten, die sich immer intracellulär kranzförmig um den Kern oder den Cytorycten ordnen, oder, zu einem mehr oder weniger vollständigen Ring gesammelt, an der Peripherie des Protoplasmas liegen; man trifft im Protoplasma selbst auch ein bis mehrere verschieden geformte Häufchen dieser Granula.

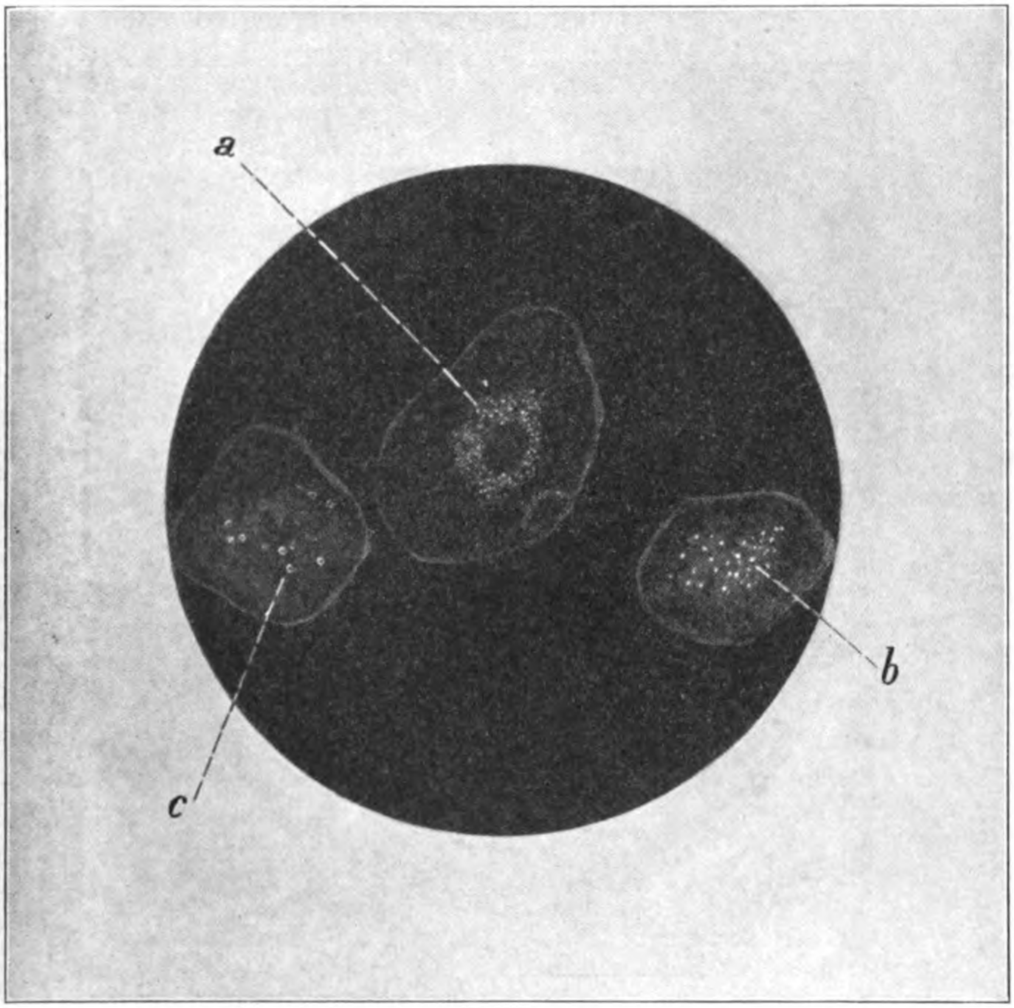


Fig. 1. Zellen aus einer Kaninchencornea, die nach der Tätowier- und Negrischen Methode mit durch Berkefeld-W-Kerzen erhaltenen Menschenpockenpustelfiltrat verimpft wurde.

Klatschpräparat 92 Stunden nach der Impfung in steriles 0,85-proz. NaCl eingeschlossen. Beobachtung bei Dunkelfeldbeleuchtung (Koristkas modifizierter achrom. Kondensator; mit endobjektivalem Diaphragma versehenes apochrom. Objektiv 4 mm; Komp.-Okular 18; Tubuslänge 160 mm; Vergrößerung 1125; Lichtquelle Auers Gaslicht, Soleils Lampe).

a perinukleare bewegliche Variolakörnchen (Granula des I. Typus);

b große, gut individualisierte, massiv stark lichtbrechende Körnchen (nicht spezifische Granula des II. Typus);

c lichtbrechende Ringgranula (nicht spezifische Granula des III. Typus).

An der Peripherie der Zelle, die das Zentrum des Präparats einnimmt, beobachtet man einen dunklen eiförmigen Körper, der einem Cytoryctes variolae entspricht und von beweglichen, den perinuklearen ähnlichen Variolagranula umgeben ist. Diese Zelle ist etwas angeschwollen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn man diese Haufen näher betrachtet, bemerkt man, daß sie ihre Form verändern und daß einige unter ihnen sich auch vergrößern und Anlaß zur Bildung von Tochterhaufen geben. Die Haufen bildenden Körnchen sind beweglich und ihre Beweglichkeit ist für die äußersten sichtbarer, während die Gesamtheit der Granula eine lebhafte stürmische Bewegung zeigt, wie sie von Volpino für die Vaccinegranula geschildert wurde: diese aktive Mobilität erinnert wirklich an eine kochende Flüssigkeit, in welcher staubartige Substanzen suspendiert sind.

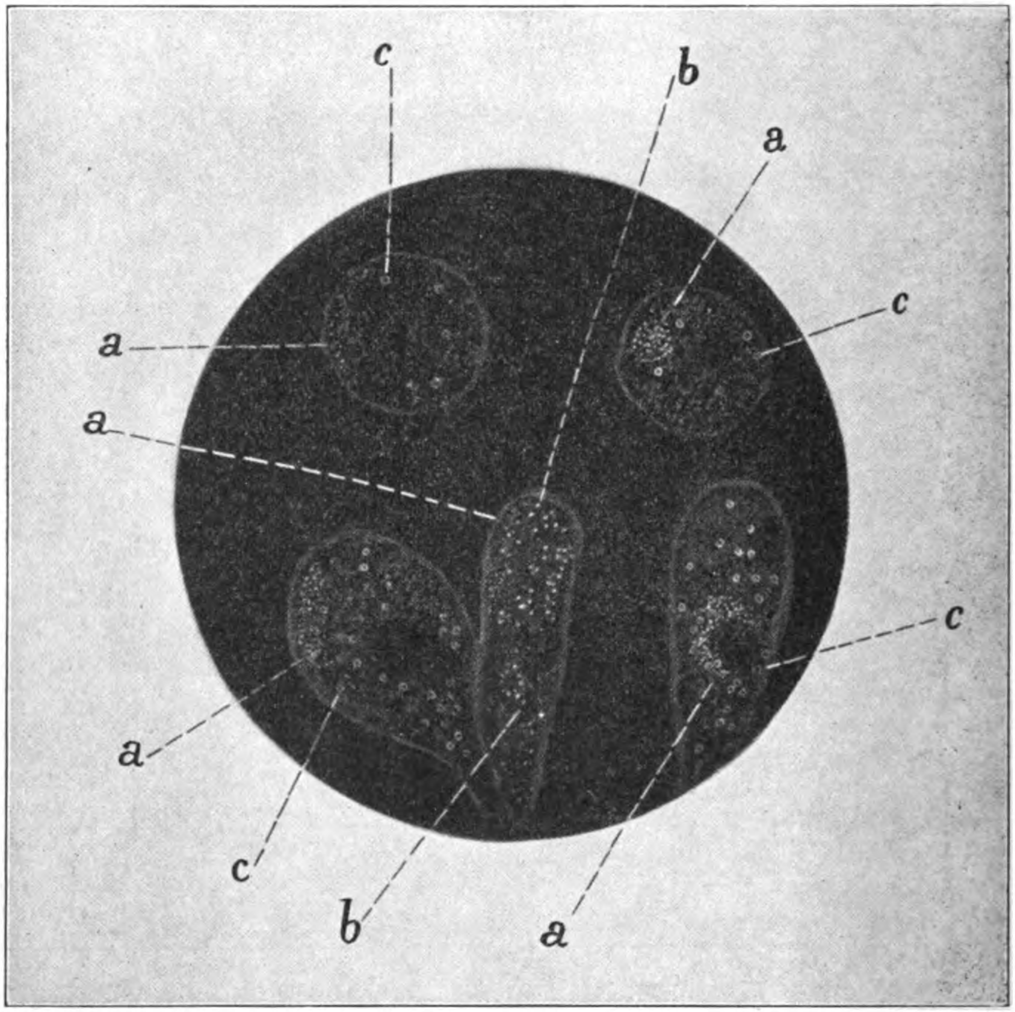


Fig. 2. Zellen aus einer nach der Tätowiermethode geimpften Kaninchencornea. Das Impfmaterial stammt aus Variolapusteln, die in einem Porzellanmörser zerrieben und in neutrales Glyzerin suspendiert wurden. 72 Stunden nach der Impfung hergestelltes Präparat bei vorangehendem leichten Abkratzen des cornealen Gebietes in 0,85-proz. steriles NaCl eingeschlossen und sogleich untersucht.

Beobachtung bei Dunkelfeldbeleuchtung (Reicherts Spiegelkondensator Fa mit Diaphragma; Koristkas semiapochrom. homog. Immersion $^1/_{15}$" mit endobjektivem Diaphragma; Komp.-Okular 8; Tubuslänge 160 mm; Vergrößerung 1200; Lichtquelle oxydrisches Licht).

Sämtliche Zellen zeigen 5 kleine, bewegliche Granula des I. Typus (Variolagranula) *a*; eine unter ihnen enthält auch die stark lichtbrechenden, großen, gut individualisierten Granula des II. Typus (nicht spezifische Granula) *b*; die anderen enthalten die lichtbrechenden Ringkörnchen des III. Typus (nicht spezifische Granula) *c*. In allen läßt sich die feine, zarte, massive Protoplasmakörnelung nachweisen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dieser Befund kommt nur den geblatterten Zellen zu, denn wenn man corneale Elemente der Kontrollwirkung verschiedener Substanzen unterwirft (am meisten fähig zur Erzeugung feinster Protoplasmakörnchen haben sich die Staphylokokken, Endotoxine und Trypsin 1 Proz. erwiesen), so entstehen zwar bei Dunkelfeldbeleuchtung wahrnehmbare Körnchen, aber sie entbehren der Fähigkeit, sich anzuhäufen, besitzen ein anderes Lichtbrechungsvermögen, haben verschiedene Form und sind unbeweglich. Uebrigens sind auch viele dieser Granula in den geblatterten Zellen den eigentlichen feinen beweglichen Körnchen zugesellt, von denen sie sich aber leicht differenzieren lassen.

Wenn man gefärbte Klatschpräparate durchmustert, zeigen sich feine blaue Körnchen, welche die gleiche Disposition der bei Dunkelfeldbeleuchtung beobachteten beibehalten.

Die sie einschließenden Zellen kann man in sechs Typen einteilen, je nachdem die Granula in einem einzigen periendoprotoplasmatischen Haufen, in einem doppelten perinuklearen und periendoprotoplasmatischen Ring, in einem einfachen endoprotoplasmatischen Haufen, in mehrere endoprotoplasmatische Haufen, in einem perinuklearen Ring, endlich haubenförmig auf einem oder beiden Kernpolen angeordnet sind.

Außerdem trifft man gleichbedeutende Körnchen in der Nähe des Kerns, hauptsächlich nach der Färbung mit Azur II und Eosin; diese Tatsache findet Uebereinstimmung mit dem Befunde der intranuklearen beweglichen Körnchen, die man bei Dunkelfeldbeleuchtung wahrnimmt, besonders in frischen Hornhautzellen, welche in ihrem Plasma wenige Granula einschließen, weitaus aber in den mit geschwächten Virusarten inokulierten oder in vitro infizierten Zellen, was ich weiterhin erörtern werde.

Die in den auf andere Weise gereizten Corneazellen zur Beobachtung kommenden feinen, blauen Körnchen zeigen sich von den Protoplasmamaschen unmittelbar abhängig; man bemerkt hier keine typische Anhäufung, die Granula selbst sind von verschiedener Größe, ihr Farbenton in nach Giemsa behandelten Präparaten fällt ins Lila. Weitere Granula, die in solchen gereizten Zellen vorkommen, kann man ohne große Mühe von den feinen, blauen Körnchen differenzieren, auch wenn sie sich öfters mit diesen zusammen in den behafteten Zellen vorfinden.

Das gilt unter anderm von den Granula, die aus Kernveränderungen, welche sich in den verschiedenartig gereizten Hornhautzellen abgespielt haben, stammen; solche Körnchen können sich zu kleinen Gruppen ansammeln, aber sie besitzen nicht die Disposition der charakteristischen Haufen der blauen Granula, ihre Größe ist eine wechselnde, und sie färben sich mit dem Giemsa rosa oder rot. Die Differenzierung dieser Granula von denen der Variola ist dennoch in den mit Azur II und Eosin behandelten Präparaten möglich, obgleich in diesen, wegen der stärkeren Eosinlösung und der verzögerten Xylolwirkung, was mir, wie schon oben angegeben, mit den Vaccinekörperchen vorgefallen ist, die feinen blauen Granula sich im Gegenteil rot färben. Die Anordnung der Haufen, die Einförmigkeit und Kleinheit der Granula bilden stets die besten Differenzialkennzeichen, wenn man genügende Erfahrung in der Bestimmung und Schätzung der Chromatinkörnchen- und Variolagranulamerkmale erreicht hat.

Ich brauche kein Wort über die Differenzierung der feinen blauen Granula von den eosinophilen und metachromatischen Granulationen, die man öfters in den verschiedenartig gereizten sowie in den geblatterten Corneazellen trifft, zu verlieren; ihr größerer Umfang, ihre kugelige

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder eiförmige Gestalt, die zerstreute Verteilung oder die gruppenweise Anordnung der scharf individualisierbaren Elemente bilden die zuverlässigsten Kennzeichen über ihr Wesen.

Vielmehr, ich sage es beiläufig, können viele dieser Granula auf den ersten Blick zu einer Verwechslung mit kleinen Cytorycten verleiten, sowohl in den Zellen, die beisammen auch große Cytorycten enthalten, als in denen, die solcher entbehren. Wenn wir aber die kleinen, nach Giemsa behandelten Cytorycten genauer beobachten, so bemerken wir bei gelungener Färbung, daß der karminrote, zentral gelegene Teil von einem blasseren, scharf und regelmäßig konturierten Teil umsäumt ist. Diese Eigentümlichkeit, die Guarnieri mittels Hämatoxylin und Eosin auch in den von ihm genannten Initialcytorycten, den minimalen Variolakörperchen von Bosc und den granula minima von Schrumpf klar darlegte, führen nach Guarnieri selbst zur Annahme eines cyanophilen Inhaltes und eines erythrophilen peripherischen Abschnittes.

In den eosinophilen, metachromatischen und chromatischen Körnchen fehlt diese verschiedene Färbbarkeit von Inhalt und Außenteil gänzlich.

Die feinen, nach Giemsas Färbung blauen Granula der mit Variolavirus behafteten Corneazellen, die durchaus mit den feinen, beweglichen, auf frischen Präparaten bei Dunkelfeldbeleuchtung sichtbaren Granula stimmen, sind also meiner Ansicht nach für die Variolainfektion zweifellos spezifisch und müssen als die Pockenerreger angesehen werden.

Diese Granula kann man nicht von den Vaccinekörperchen trennen, welch letztere ich seit 1906 in den mit filtrierter Kuhpockenlymphe vaccinierten Hornhautzellen bewiesen und damals als granuläre detritische Züge oder Haufen beschrieben hatte, die durch Azur II und Eosin in roter Färbung hervortraten, und man unterscheidet sie auch nicht von den feinen, beweglichen Körperchen, die Volpino im Jahre 1907 gleichfalls in den mit Vaccinevirus geimpften Corneazellen bei Dunkelfeldbeleuchtung in Evidenz stellte. Die von mir beschriebenen Variolagranula differenzieren sich also nicht von den Vaccinekörperchen.

In Anbetracht der Resultate der verschiedenen von mir angewandten Tinktionsverfahren, deren Schilderung ich hier als überflüssig erachte, scheint es mir zulässig, zu bestätigen, daß diese Granula absolut nichts mit Mitochondrien, Mikrosomen, Chromidien, Fettgranula (die ich mit Cesaris-Demels Methode auch in den mit Variola und Vaccine behafteten Corneazellen demonstrieren konnte) zu tun haben.

Lange Zeit war ich der Meinung, man dürfe sie wohl mit den Granula identifizieren, die Paschen mittels der Löfflerschen Methode in der Variola- und Vaccinelymphe beobachtet hatte, und von denen sie sich nur durch ihren Umfang, in den Paschenschen Granula bedeutender, unterschieden, was man der Beize der Löfflerschen Färbung zur Last legen kann. Nun aber nach wiederholter Anwendung der Methode, die sich als die passendste zur Darlegung der Vaccinegranula erwies, was jüngst auch von Prowazek bestätigt wurde, hege ich großen Zweifel, daß es sich um den gleichen Befund handelt, und vermute, daß Paschens Granula vielmehr mit den eosinophilen und metachromatischen Körnchen übereinstimmen, mit denen die Variola- und Vaccinelymphe reichlich versehen sind, so daß sie, wie ich bald erörtern werde, keinen spezifischen Wert besitzen.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß mit der Löfflerschen Methode die feinsten Variola- und Vaccinegranula umfangreicher erscheinen, als

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wenn man sie nach Giemsa färbt (das hat auch von Prowazek bestätigt), und wenn man der Löfflerschen Tinktion eine Entfärbung nachfolgen läßt, wird man einen Punkt treffen, wo die Peripherie eines jeden Körnchens blasser als das Zentrum erscheint, was an das Vorhandensein in den endocornealen Variolagranula eines vom Zentrum differenzierbaren Anteils denken läßt, ähnlich dem helleren Hof derselben extracellulären Granula, die in den Filtraten vorkommen, wo ich sie ehemals auf frischen Corneapräparaten und auf gefärbten Präparaten beschrieben habe. Es bleibt aber immer ihre geringere Größe im Vergleich zu den Paschenschen Granula festgestellt.

Mit der Festsetzung der Spezifizität der feinsten, beweglichen, durch Giemsas Färbung blauen Körnchen in den mit Variolavirusfiltrat geimpften Corneazellen erläutern sich mehrere Tatsachen, die sonst unerklärlich geblieben wären. Ich werde nur auf die wesentlichsten hindeuten; diese beziehen sich auf die von mir bewiesene Virusfiltrabilität sogar durch sehr feinporige Kerzen, auf die von Foà klargelegte Möglichkeit der Erzeugung von Hornhautläsionen mit infektiösem Material, in dem die großen Cytoryctes vernichtet wurden, auf die gleichfalls von mir seit 1905 erörterte Möglichkeit der Unterhaltung der Infektion in den Corneazellen, ohne daß man, wenigstens im ersten Anbeginn, den Beweis des gleichzeitigen Vorhandenseins von Cytorycten liefern kann.

* * *

Sehen wir nun, welcher Zusammenhang zwischen dem beschriebenen Befunde und dem Cytoryctes Guarnieriani besteht.

Ich schicke voraus, daß ich über die Spezifizität dieser Elemente sowohl bei der Vaccine als bei den Blattern keinen weiteren Zweifel hege, und daß ich zu dieser Schlußfolgerung gekommen bin infolge von vielen eigenen Untersuchungen, die ich an der Cornea von Kaninchen und Hunden mittels der verschiedensten Reizmittel anstellte, unter denen ich auch zum diphtherischen Toxin (Sikorski) und zum Staphylococcus pyogenes aureus der Blattern (Sanfelice und Malato), die man als am stärksten cytoryctogen betrachtet, griff.

Man erhält zweifellos mit dem diphtherischen Toxin in großer Anzahl Zelleinschlüsse; doch einen richtigen Einspruch erheben die Forscher (Bandini, Guarnieri), welche sie von nekrotischer Herkunft vermuten, da diese sich schweren Kernveränderungen beigesellen und von den eigentlichen Cytorycten sich durch ihre Färbbarkeit, Anzahl, Anordnung, Aussehen usw. leicht differenzieren lassen.

Durch den obengenannten Staphylococcus werden noch Einschlüsse erzeugt, die sich färberisch mit Giemsa gleich den Cytorycten verhalten und die, besonders wenn sie sich in der Nähe des Kernes befinden, mit diesen eine sonderbare Aehnlichkeit aufweisen: ihre sphärische Form, die fast immer gleichartigen Dimensionen, der stets homogene Inhalt — was nicht, wie ich bald sagen werde, für den eigentlichen Cytorycten gilt — ermöglichen sie zu differenzieren; man beachte auch das Vorhandensein von gepaarten Formen mit überwiegendem Querdurchmesser und von Formen von einer dichteren, gefärbten Linie durchzogen; diese Bilder fehlen in den Cytorycten.

Dies vorausgesetzt, habe ich schon gesagt, daß bei der Dunkelfeldbeleuchtung der Zellkern sich von einem Kranz beweglicher Granula umringt zeigt. Ich füge nun hinzu, daß diese Granula und der Kern noch innigere Beziehungen aufweisen, wenn man Zellen mit Virus, das

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

durch Erwärmen abgeschwächt wurde, infiziert hat; denn so gelingt es, Zellen mit wenigen perinuklearen Körnchen aufzufinden und sie mikroskopisch zu verfolgen; man merkt dann, daß diese Granula endlich von der Kernperipherie verschwinden, um im Bereiche der Kernmasse aufzutreten, wo sie den Eindruck machen, sie seien wirklich hineingedrungen.

In der Tat, wenn wir lange Zeit die Aufmerksamkeit auf diese Kerne richten, bemerken wir hier und da eine sehr feine Körnelung von wechselnder Durchsichtigkeit, die in der gequollenen Kernmasse zu nebligen, isolierten oder mehrfachen Zügen Anlaß gibt. Setzen wir unsere Beobachtungen bei denselben Zellen noch weiter fort, so werden wir bald nach 48 Stunden, bald schon nach 36 Stunden das Wiedererscheinen von perinuklearen Körnchen bemerken, und diese Granula verschwinden von nun an nicht mehr, und auch nicht selten bemerken wir die Bildung von Sprößlingen beweglicher Granula, die sich auch von dem perinuklearen Ringe ablösen können, um sich zur Peripherie des Protoplasmas zu begeben.

So etwas begegnet man auch in in vitro infizierten Kälbchencorneazellen, denn gleich dem, was ich für das Vaccinevirus beschrieben habe[1]), kann man das Variolavirus auf der Hornhaut von Kalbsaugen, die in der feuchten Kamera aufbewahrt sind, züchten.

Wenn man gefärbte Klatschpräparate durchmustert, die aus demselben Material stammen, woraus die beschriebenen Verhältnisse zwischen Variolagranula und Nucleus herkommen, gelingt es dabei, im Innern der dunkelrotkarmingefärbten Kerne blaue Streifen oder Züge zu gewahren. Doch weiter: einige dieser Streifen zeigen schon eine deutliche Metachromasie, so daß sie den Verdacht erregen, sie bilden Uebergänge zu den rotgefärbten außerhalb des Nucleus befindlichen Cytoryctes; um so mehr als diese metachromatischen Züge, obwohl sie sich im Kerne befinden, immer an dessen Peripherie angeordnet sind.

Wollten wir, eingedenk der vermutlichen Verhältnisse zwischen den feinen endonuklearen Granula und den Cytorycten, diese Tatsachen auslegen, so könnte man inzwischen zugeben, daß die Herkunft der Cytoryctes in dem von den Variolagranula befallenen Kerne liege. Es wäre doch meiner Ansicht nach wenigstens gewagt, wollten wir auch zugestehen, daß die Cytoryctes aus den blauen und metachromatischen Streifen ihren Ursprung ziehen, irgendein Urteil zu äußern über das Vorhandensein des Variolavirus in diesen Elementen unter dem von mir beschriebenen feinkörnigen Aussehen. In der Tat, die Untersuchung der Präparate sowohl bei Dunkelfeldbeleuchtung als nach den angegebenen Färbungen, erlaubt uns nicht, in den blauen Streifen und in den Cytorycten den granulären spezifischen Befund der Variolainfektion in Evidenz zu stellen; ebenso verhält es sich mit den Befunden der Vaccineinfektion, was auch aus den bezüglichen von Volpino angestellten Versuchen hervorgeht.

Wenn wir dann die feinen beweglichen Granula, die sich in dem Hornhautzellenprotoplasma befinden, berücksichtigen, so erhellen weitere vermutliche Verhältnisse zwischen denselben und den Cytorycten.

Vor allem durch die Untersuchung bei Dunkelfeldbeleuchtung von Hornhautzellen, in denen Granula und Cytoryctes gemeinsam vorhanden sind, bemerkt man, daß die ersteren kranzartig den Cytorycten ringsum aufsitzen; bisweilen bekommt man den Eindruck, wie wenn die

1) Boll. Soc. cult. sc. med. e nat. Cagliari 1908.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

großen Körnchenhaufen in ihrer Mitte einen großen Cytoryctes verdecken.

Das ist aber nicht alles; in dem nach Giemsa gefärbten Klatschpräparate überrascht die Eigentümlichkeit, daß neben den großen Cytorycten, die peripherisch von kleineren umgeben sind, sich diese letzteren von blauen Körnchen umringt zeigen (Fig. 1). Und eine derartige Lage der blauen Granula um einen oder mehrere kleine Cytorycten wiederholt sich auch in den Zellen, in denen nur die kleinsten Cytoryctes sich befinden; in einigen Fällen scheint somit ein jedes rotes Körnchen den Mittelpunkt eines Haufens blauer Granula darzustellen. Diese roten Körnchen sind also zweifellos kleine Cytoryctes, denn der innere lebhaft rotgefärbte Teil wird von einem regelmäßigen lichteren Hof umsäumt, ähnlich wie es Guarnieri für die Initialcytoryctes mit cyanophilem Zentrum und erytrophiler Peripherie beschrieben hat.

Fig. 3.

Es ist nicht tunlich, die Bedeutung über die Anordnung der blauen Granula um den kleinen Cytorycten zu bestimmen. Die annehmbarste Erklärung ist die einer zufälligen Lage.

Es darf nicht unberücksichtigt gelassen werden, daß man zuweilen den Eindruck bekommt, als ob man Fortpflanzungsprozesse vor sich hätte, wie sie für einige Protozoen beschrieben worden sind, woher die darauffolgende Vermutung stammt, die ich aber nicht besonders betone, daß aus den kleinen Cytorycten die feinen Variolagranula ihren Ursprung nehmen.

Diese besitzen aber für sich selbst die Fähigkeit sich zu teilen, denn nicht selten trifft man auch gepaarte Granula, was letzthin auch v. Prowazek beobachten konnte. Andererseits, gegen die Annahme, die feinen blauen Granula als von kleinen Cytorycten herstammend zu betrachten, spricht die Tatsache, daß in den ersteren unmöglich Chromatinsubstanzen nachzuweisen sind, obwohl in diesen minimalen Elementen die kleinsten Chromatinspuren der Giemsa-Färbung entgehen können.

Außerdem, wenn Hornhautpräparate nach Giemsa nachgefärbt werden, bemerkt man in den Cytorycten derartige Bilder, die uns wirklich auf den Gedanken führen, daß hier das Virus, unabhängig von dem der kleinen Variolakörnchen, einen besonderen Entwickelungszyklus durchmacht.

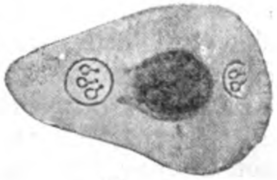


Fig. 4.

Die Untersuchung bei Dunkelfeldbeleuchtung von Hornhautpräparaten nach Fixierung mit Kali bichromicum und Formalin machen uns schon auf eine oder zwei, dunklere Flecken einschließende Cytoryctes-Formen und auf Granulaformen aufmerksam. Untersuchen wir ähnliche Präparate nach Giemsas Färbung, so treffen wir Formen, die von einem deutlichen, rotkarmingefärbten, regelmäßigen Ring umgeben sind und ein fein- oder grobkörniges Material einschließen, oder auch Formen mit farblosen, runden Körperchen und rotgefärbten, dazwischenliegenden Granula, und endlich Formen, die ich besonders betone, welche speziell als nadelförmig zu bezeichnende Körperchen einschließen, deren Nadelkopf von einem rotkarmingefärbten Ring repräsentiert ist und deren am freien Ende etwas angeschwollener Stiel sich massiv rotkarmin gefärbt zeigt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dergleichen Bilder sind schon mehrmals mit verschiedenen Tinktionsverfahren von anderen Forschern beobachtet worden, von Guarnieri an in dem Zyklus, der nach ihm zur Gymnosporenbildung führen sollte. Ich leugne doch nicht, daß die eigentümlichen Formen, die ich als nadelartig gedeutet habe, zu den birnförmig verlängerten und in der Mitte eingeschnürten Cytoryctes-Formen, die von mehreren Forschern, von Guarnieri und Monti an, geschildert wurden, zu rechnen sind, auch will ich die Möglichkeit nicht in Abrede stellen, daß sie Prowazeks Initialkörperchen entsprechen, die es mir gelungen ist, mit meiner Methode in einer deutlichen Form hervortreten zu lassen.

Gegenwärtig sind wir aber nicht imstande zu bestimmen, was sie eigentlich in dem Entwickelungszyklus des Variolavirus vorstellen; es fehlen die unentbehrlichen Elemente, zu beurteilen, daß diese Formen, wie einige Forscher angenommen haben, Anteil an der Sexualphase des Pockenerregerzeugungskreises haben, und wir finden auch keinen Anhaltspunkt, um sie als widerstandsfähigere Dauerformen zu deuten; das filtrierte Virus, das dieser Formen ermangelt, besitzt den physikalischen Elementen gegenüber denselben Widerstand wie das nichtfiltrierte Virus. Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß mit Variolavirusfiltraten, ähnlich wie mit Vaccinevirusfiltraten, es nicht gelingt, reihenweise übertragbare Läsionen zu erhalten mittels einer ausgedehnten Serie Passagen von einer Cornea zur anderen, was ich seit 1906 für die Vaccine hervorgehoben habe[1]).

Sicherlich haben sie nichts gemein mit denjenigen Formen, welche die jüngsten amerikanischen Forscher dem Sexualzyklus ihres Variolaprotozoum zuschreiben.

Die Ansichten dieser Forscher über einen sexuellen und asexuellen Zyklus des ätiologischen Erregers der Pockeninfektion, hauptsächlich Calkins zum Teil hypothetische, zum Teil durch Tatsachen bekräftigte Auslegungen[2]), scheinen mir nicht annehmbar zu sein, da aus meiner Erfahrung sich nicht das Vorhandensein jener Gesamtheit von Einzelheiten ergibt, die der Verfasser als in dem Protoplasma und noch mehr im Kerne der infizierten Zellen vorhanden schildert.

Auch Ternis letzte Beobachtungen über die eosinophilen Elemente in der Vaccineinfektion bringen keine Aufklärung in die Frage. Abgesehen von ihrer innigen Verwandtschaft mit den eosinophilen Leukocyten, deren Eigenschaften, Vaccine und Variolavirus zu inglobieren man nicht bezweifeln kann, was ich und Prowazek konstatiert haben, besitzen diese Elemente auch eine so intime Beziehung zu den metachromatische Granula enthaltenden Körpern, die Tanon in der Vaccinepulpa beobachtet hat[3]), daß ich nicht zögere, sie geradezu mit ihnen zu identifizieren. Solche Körper weisen aber gar nichts Spezifisches auf, denn Tanon bestätigt ihr regelmäßiges Vorhandensein in der Kalbshaut unter der Malpighischen Schicht und in allen normalen Bindegewebskapseln der Organe, wo man ihnen, wegen ihres Verhaltens gegen Ehrlichs Triacidgemisch, die gesamten Eigenschaften von Mastzellen zuschreiben muß, und wo sie sich in bemerkenswerter Weise vermehren würden, wenn der Organismus der infizierenden Wirkung des Variola-, Vaccinevirus usw. unterliegt. Außerdem hat sie Tanon[4]) auch ohne Beistand

1) Annali d'Igiene. Roma 1906.
2) Journ. Med. Res. 1904.
3) C. R. Soc. Biol. Paris. 1909.
4) Journ. de phys. et de path. gén. 1909. No. 4.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eines jeglichen Virus erhalten, einfach durch die Einwirkung von Terpentinöl.

Die von Terni beschriebenen und abgebildeten initialen Endocellularformen, welche allein nichts mit den obengenannten Elementen zu tun hätten, kann man andererseits den von einer geringen Menge Protoplasma in Auflösungsentartung umgebenen Cytorycten zuschreiben, wie Elmassian[1]) geschildert und abgebildet hat, oder Cytorycten, in welchen die pericytoryctische Zone der feinen, von mir beschriebenen Variolagranula mit dem Giemsa leicht und diffus blaugefärbt geblieben ist, was eigentlich vorkommt, wenn die angewandte Methode den Zweck verfehlt, die feinsten blauen Granula deutlich hervortreten zu lassen, aber es nur annähernd tut.

Schlußfolgerungen.

Das Variolavirus passiert die porösen Kerzen, die feinstporösen mitgerechnet. Es wird von feinen, granulären Elementen repräsentiert, die bei Dunkelfeldbeleuchtung mit verschiedenen optischen Einrichtungen sichtbar sind und sich mit Giemsas Mischung nach einer angemessenen Tinktionsmethode blau färben. Diese Elemente vermehren sich, wofür alles zu sprechen scheint, im Innern der sie beherbergenden Zellen, wo sie sich zu perinuklearen, periendoprotoplasmatischen Haufen anordnen, und wo sie mit einer speziellen charakteristischen Beweglichkeit, der von Volpino für die Vaccinekörperchen beobachteten ähnlich, befähigt sind.

Der Befund der feinen Variolakörnchen ist für die Pockeninfektion spezifisch und stellt das Variolavirus dar; es ist mit dem Befunde der feinen Vaccinegranula identisch, die meiner Ansicht nach als das Vaccinevirus anzusehen sind. Es handelt sich tatsächlich weder um Mitochondrien oder um Chromidien, noch um Mikrosomen, Fettgranula, eosinophile oder metachromatischen Granulationen; die feinen Körnchen, die in den Hornhautzellen zutage treten, lassen sich immer auf frischen und auf gefärbten Präparaten von den Variolagranula differenzieren. Ohne Zweifel ist es mit dem Granulabefunde analog, den Paschen in der Vaccine- und Variolalymphe beobachtet hat, indessen kann man die verschiedenen Granula nicht miteinander identifizieren, da Paschens Granula einen größeren Durchmesser besitzen, was den Verdacht erregt, daß diese letzteren den eosinophilen und metachromatischen, in dem Vaccine- und Variolapus sich gewöhnlich befindlichen Körnchen zuzuschreiben sind.

Es gibt Tatsachen, welche die Annahme erlauben, daß die feinen Variolagranula den Zellkern befallen, und daß bei ihrem Angriff sich im Kerne die Differenziation von Teilen bewirkt, die sich mit dem Giemsa blau färben, und metachromatisch von Teilen, von denen man vermuten, aber nicht behaupten kann, es seien die Ursprungsquellen der Cytoryctes im Kerninnern; in den Cytorycten selbst ist übrigens der feine Variolakörnchenbefund nicht nachweisbar. Im Protoplasma um-

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. II. 1908.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

geben öfters die feinen Variolagranula sowohl die großen als die kleinen Cytoryctes; das Vorhandensein letzterer in der Mitte von blauen Granulahaufen, selbst in den Zellen, die große Cytoryctes entbehren, kann zum Verdacht einer Herkunft der Variolagranula aus den kleinen Cytorycten durch vermehrende Fortpflanzung verleiten; es fehlt aber an irgendeinem Anhaltspunkte, um auf diese Hypothese einiges Gewicht zu legen.

Andererseits gewahrt man in den Cytorycten Eigentümlichkeiten, die Anlaß zu dem Gedanken geben, daß in ihnen das Virus andere Entwicklungsstadien durchmacht, die sich als geeignet zur Bildung von besonderen Körpern erweisen, die ich gegenwärtig als nadelförmig bezeichne und die mit den von anderen Forschern schon beobachteten, eingeschnürten Cytorycten, wahrscheinlich geradezu mit den Initialkörperchen von Prowazek, übereinstimmen könnten. Obgleich diese Körperchen sich mit der von mir angewandten Methode in Form, Aussehen usw. gut individualisieren lassen, ist dennoch ihre Bedeutung keineswegs klargelegt, da uns keine Elemente zur Verfügung stehen, die die Vermutung ermöglichen, daß sie dem Sexualzyklus des Variolavirus angehören oder widerstandsfähigere Formen desselben sind; nur die Ergebnisse über die Filtrabilität des Virus deuten auf ein Zusammenfallen zwischen ihrer Abwesenheit in den Filtraten und der Unübertragbarkeit der mit diesen Filtraten selbst in den Kaninchen nach einer langen Passagenreihe erzeugten Hornhautläsion hin.

Das festgestellte Vorhandensein von encystierten cytoryctischen, die nadelförmigen Körper einschließenden Formen, d. h. von Formen, die sich von denen, auf welche die Hypothese der Entstehung der feinen Variolagranula aufgestellt wurde, entfernen, gestattet den Gedanken des Vorhandenseins zweier Cytoryctes-Typen in Beziehung mit zwei vermutlichen Stadien des Virus; der eine, die feinen Variolagranula erzeugende, der vermeintliche asexuelle Zyklus, ist befähigt, die Infektion zu unterhalten, der andere, die nadelförmigen Körper schaffende, der vermeintliche sexuelle Zyklus, ist befähigt, die Art zu sichern.

Die Tatsachen, auf die einige neuere Forscher sich gestützt haben, um die verschiedenen Phasen eines sexuellen und asexuellen Zeugungskreises des Variolavirus festzustellen, decken sich in ihren Einzelheiten nicht mit meinen Untersuchungen, und die jüngsten Beobachtungen über die eosinophilen Elemente in der Variola und in der Vaccine bestätigen sie nicht, denn sie schließen die Möglichkeit einer Verwandtschaft zwischen eosinophilen Elementen und Leukocyten nicht aus, und sie zerstören auch nicht ihre Gleichwertigkeit mit anderen Elementen, die normalerweise in den Bindegewebskapseln und unter der Malpighischen Schicht vorhanden sind, welche Elemente sich, nach Tanon, üppig in der Vaccineinfektion vermehren, und die man auch infolge der Wirkung des Terpentins erhält; sie versagen auch nicht ihre Identität mit den Cytorycten, die sich von Protoplasma in Auflösungsentartung

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

(nach Elmassians Vorstellung) umgeben zeigen, oder von den massiv blau gefärbten pericytoryctischen Variolagranula, wenn Giemsas Färbung nicht scharf für die Differenzierung dieser Granula ausgefallen ist.

N.B. In vorliegender zusammenfassender Note, wie auch in der ausführlichen, in den Annali di Igiene (Roma 1910) veröffentlichten Arbeit ist nicht Rücksicht genommen worden auf die neuesten wichtigen Arbeiten von Prowazek und Beaurepaire (Estudios sobre a Variola. Mem. Inst. Oswaldo Cruz in Manghinos, August 1909, und v. Prowazek und Yamamoto, Experimentelle und morphologische Studien über das Vaccinevirus. Münch. mediz. Wochenschr. 1909. No. 51), da die von mir berichteten Untersuchungen schon abgeschlossen waren, und weil ich schon ihren Inhalt summarisch dem Vorsitzenden der Società di Patol. in Modena am 10. August 1909 mitgeteilt habe. Ich werde sie demnächst bei einer anderen Gelegenheit in Erwägung ziehen.

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Genese und Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln in der Pathogenese des afrikanischen Küstenfiebers[1]).

Von Dr. **K. F. Meyer,** University of Pennsylvania, Philadelphia.

Mit 3 Tafeln.

In seinem ersten Report über das afrikanische Küstenfieber lenkt R. Koch[2]) die Aufmerksamkeit auf spezielle, bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht beobachtete Gebilde in den verschiedensten Organen der an Küstenfieber verendeten Tiere. Er schreibt in seinem Report:

„That this is caused by the action of the parasites is proved on microscopic examination as we find all these different parts the organisms unusually abundant and there we have observed a peculiar form which up to now has not been described a form which leads to the conclusion that here an increase of parasites takes place.“

Diese Gebilde, die zu seinen Ehren „Kochsche Kugeln“, „Plasmakugeln“ oder „Kochs Granules“ („blue bodies“) genannt werden, sind in diesen Berichten abgebildet, und man war nicht im Zweifel, daß es sich wirklich um Vermehrungsformen von Piroplasma parvum handle. Allgemein wurden auch die Befunde Kochs bestätigt, und sie erlangten mehr und mehr in der Diagnose des Küstenfiebers eine bedeutende Wichtigkeit.

Theiler[3]) erwähnte sie erst im Zusammenhang mit Piroplasma mutans und erkannte dort ihre differentialdiagnostische Bedeutung in der Gruppe der sogenannten kleinen oder „small“ Piroplasmen. Be-

---

1) Die nachfolgenden Ausführungen sind schon teilweise in den Berichten des veterinär-bakteriologischen Institutes in Transvaal bekannt gegeben worden; Mai 1910.

2) Koch, R., Report on Rhodesian Redwater or African Coastfever. (The Agricult. Journ. of Cape of Good Hope. Vol. 23. 1903. No. 1; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 54. 1906. p. 1.)

3) Report of the Government Veterinary Bacteriologist. (Annual Rep. Transvaal Departm. of Agricult. 1907—1908. Pretoria 1909. p. 57.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kanntermaßen sind ja P. mutans und P. parvum morphologisch schwer trennbare Blutparasiten. Größenunterschiede, wie sie für den Geübten sicherlich von Bedeutung sind, bleiben in der täglichen Routine einer Untersuchungsabteilung unzuverlässig, nur die Gegenwart und der Nachweis von Kochschen Kugeln im Blute oder, wie üblich, in Milz oder Lymphdrüsenausstrichen berechtigt zur Diagnose: Küstenfieber. J. Walker[1]) hat dann alle die Beobachtungen von Theiler, Lichtenheld[2]) u. a. zusammengestellt, aber er erlaubt sich nicht eine bindende Ansicht über die Natur dieser Gebilde auszusprechen. Es wäre dies um so mehr erwünscht gewesen, da ja kurz vorher Zweifel über die Bedeutung und Spezifität der Kugeln laut wurden. Martin Mayer[3]) wies nämlich darauf hin, daß er ganz ähnliche Gebilde auch bei anderen Krankheiten, ja sogar in gesunden Tieren gefunden habe (Organtupfpräparate). Ihr Vorkommen in pathologisch veränderten Organstellen scheint ihm, wie er in einem Vortrag[4]) ausführt, mehr darauf hinzudeuten, daß die Kugeln Reaktionsprodukte eines ultravisiblen Virus seien, wie es ja von verschiedenen Forschern für das afrikanische Küstenfieber angenommen wird. Kleine[5]) dagegen hält an dem parasitären Ursprung der Kochschen Kugeln fest, vertritt den Standpunkt, daß die Kugeln spezifisch sind und mit der Schizogonie anderer Blutparasiten leicht zu analogisieren seien. Nebenbei erwähnt er auch das Vorkommen von ähnlichen Kugeln in der ägyptischen und russischen Rinderseuche, die ja dem Küstenfieber ähnliche „Piroplasmosen" sind. Für letztere Krankheit wurden bestätigende Präparate auf dem Kongreß im Haag von Dschunkovsky vorgelegt. Angaben und kritische Betrachtungen hierüber finden sich in einem Bericht von Theiler[6]). Vor kurzem erwähnt Col. Sir David Bruce u. a.[7]) die Anwesenheit von Kochschen Plasmakugeln in einer Krankheit der Kälber in Uganda, „Amakebe". Da es sich zweifellos, wie ja auch aus der Publikation von Lichtenheld[8]) hervorgeht, um Küstenfieber des Jungviehes handelt, so ist der Befund nicht auffällig, für die Identifizierung der Krankheit waren die „blue bodies" aber von großer Bedeutung. Ich[9]) hatte persönlich Gelegenheit im September 1909 an Präparaten, die uns von Col. Sir David Bruce zugeschickt worden waren, mich von dem Vorhandensein und der Morphologie als

1) Walker, J., The diagnosis of bacillary Piroplasmosis of bovines in the Transvaal. (Commemorative Publication of the Government Veterinary Bacteriological Laboratories Pretoria 1909. p. 55.)

2) Lichtenheld, G., Ergebnisse der von R. Koch ausgeführten und vorgezeichneten Forschungen über das Küstenfieber der Rinder in Deutsch-Ostafrika. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1908. p. 261.)

3) Mayer, Martin, Beiträge zur Morphologie der Spirochäten (Sp. Duttoni), nebst Anhang über „Plasmakugeln". (Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 12. 1908. Beiheft 1.) — Erwiderung auf die Bemerkung von Prof. Kleine zu meiner Arbeit „Beiträge zur Morphologie der Spirochäten etc." (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12. 1908. p. 735.)

4) Mayer, Martin, Vortrag in d. biolog. Abteilung d. ärztl. Vereins zu Hamburg. 11. Mai 1909. Vide Bericht München. med. Wochenschr. Jahrg. 56. 1909. p. 1757.)

5) Kleine, F. K., Bemerkung zu Dr. Mayers Arbeit. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12. 1908. p. 494.)

6) Theiler, A., Notes on stock diseases of German and British East Africa and Uganda etc. (Transvaal Agricult. Journ. Vol. 8. 1910. p. 189.)

7) Note on Amakebe, Sleeping Sickness Commission. (The official Gazette of the Uganda Protectorate. Vol. 2. 1909. p. 390.) — Bruce, David and others, Amakebe: a disease of calves in Uganda. (Proceed. of the R. Society. Serie B. Vol. 82. No. B 555.)

8) Erscheint in Zeitschr. f. Hyg. (Mündl. Mitteilung.)

9) Vide Fußnote in Theiler, A., l. c. No. 3. p. 188.

Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

echte „Plasmakugeln“, wie sie bei Küstenfieber in Südafrika beobachtet werden, zu überzeugen. Gelegentlich einer kurzen Notiz über die Uebertragung von Küstenfieber machte ich[1]) auf die Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln aufmerksam und erwähnte damals schon (Juli 1909), daß ein Entwickelungszustand in den hämatopoetischen Organen gefunden werde, der abweiche vom **bekannten** Typus zur Zeit der vollen Küstenfiebererkrankung und auftrete, bevor nur ein einziges Piroplasma im Blutkreislauf nachgewiesen werden könne. Diese Formen sind, wie mir auch mündlich von Dr. Lichtenheld, Oberarzt Dr. Taute u. a. bestätigt wurde, schon seit langem gesehen worden, ihr Zusammenhang mit Piroplasma parvum wurde aber erst klar durch die positive Uebertragung vermittelst Organen oder Organstücken, die diese Gebilde enthalten. Es lag niemals in meinem Untersuchungsplan, den Lebenskreislauf der Parasiten zu bearbeiten, ich benötigte aber zur Beweisführung meiner Ansichten über die pathologisch-anatomischen Veränderungen einer experimentellen Grundlage. Histologische Untersuchungen mußten nämlich von vornherein ergeben, daß die Veränderungen, wie man sie bei Küstenfieber beobachtet, niemals durch ein ultravisibles Virus hervorgebracht werden können. Unter der Voraussetzung, daß die Kochschen Kugeln Entwickelungsformen seien, mußte also auch eine Uebertragung, wenn Verletzungen des Parasiten vermieden werden, unbedingt gelingen. Doch ist es nicht der Zweck dieser Zeilen, hier näher auf die Vulnerabilität der Vermehrungsformen von P. parvum, die durch physiologische Experimente geprüft wurde, einzutreten.

Von Ende Dezember 1908 trat ich durch die Uebernahme der Untersuchungsabteilung am Institut in Transvaal in engen Kontakt mit allen einschlägigen Fragen des Küstenfiebers, und ein überaus reichhaltiges und alle nur denkbar möglichen Variationen umfassendes Material bot Gelegenheit, die Genese der Kochschen Kugeln zu beobachten. Es ließ sich schon bei den ersten Untersuchungen feststellen, daß Organausstriche oder Tupfpräparate von toten Tieren nur innerhalb der ersten halben Stunde nach dem Tode brauchbar seien. Aus diesem Grunde hatten sich exakte Untersuchungen auf die Verwendung von verendeten Tieren, die in extremis getötet wurden, zu beschränken. Es sind dies etwa 15 Tiere. Absolut befriedigend waren auch die auf diese Weise hergestellten Ausstriche nicht, denn postmortale Veränderungen beeinflußten immer mehr oder weniger die Entscheidung. In Organen, wo nämlich neben überaus feinen protozoischen Gebilden Kernveränderungen der Metazoenzelle vorkommen, ist nur lebend untersuchtes, d. h. frisches Material absolut bindend. Die Art der Untersuchung wurde sowohl aus diesen Gründen als auch mit der Absicht, den Zeitpunkt des ersten Auftretens von Kugeln festzustellen, geändert. In Anwendung kamen die Lymphdrüsenexstirpation und Punktion, später folgte auch die Milzpunktion. Zu diesen Fällen (etwa 60) kamen alle die Blut- und Organausstriche, die dem Institut zur Feststellung der Todesursache übermittelt wurden, ihre Zahl ist wohl über 4000. Die Punktionsmethoden haben hier im Institut und auch draußen in der Praxis so brauchbare Resul-

1) Meyer, K. F., Zur Uebertragung vom afrikanischen Küstenfieber etc. (Zeitschrift f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Bd. 6. 1909. p. 374.) — Preliminary note on the transmission oft East Coastfever etc. (The Journ. of Comparat. Pathol. and Therap. Vol. 22. 1909. Part 3. p. 213.)

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tate geliefert, daß wohl einige Worte über die Technik angebracht erscheinen.

Die Lymphdrüsenpunktion[1]). Alle unter der Haut fühlbaren Drüsen können punktiert werden. Da bekanntermaßen im Krankheitsbild des Küstenfiebers eine akute Lymphadenitis zur Beobachtung gelangt, so sind die Drüsen sehr leicht zu finden. Am besten eignen sich die präscapularen und präcruralen (Kniefalte) Lymphdrüsen. Bei hiesigen Rindern ist das Fettpolster meist gering und die Drüse als großer Knoten leicht abtastbar. In vereinzelten Fällen, wenn die Schwellungen markant sind, kann man auch bei Kälbern die retropharyngealen Drüsen punktieren. Die Gefahr, große Blutgefäße auszustechen, ist verhältnismäßig gering. Handelt es sich um Experimentaluntersuchungen, wo täglich 1- oder 2mal eine Punktion notwendig ist, da möchte ich von diesen Drüsen abraten. Es entstehen dort leicht in den Mark- und Sinusräumen, die, da die Drüse ohnehin schon den Charakter einer Hämolymphdrüse angenommen hat, erweitert sind, Blutungen, die spätere erfolgreiche Punktion und einwandsfreie Präparate nur noch in wenigen Fällen gestatten. Beabsichtigt man mehrere Punktionen in aufeinanderfolgenden Tagen, so ist es angezeigt, die Haut gründlich zu desinfizieren, was mit Aceton-Alkohol gut erreicht wird, die Drüse wird womöglich mit einer Hand fixiert und die Nadel mit einem Schlag in die Drüse hineingetrieben, so gelingt es, daß bei etwas stärkerer Kompression Lymphe durch den Nadelkanal ausgepreßt wird. Wenn kein Abfluß stattfindet, so aspiriert eine angesetzte Spritze genügend Material für viele Ausstriche. Für alle Punktionen verwende ich nur sterilisierte, absolut trockene, starke Hohlnadeln, wie man sie für subkutane Injektionen gewöhnlich verwendet. Auch die Spritze soll absolut trocken sein, denn nur so gelingen gute Präparate. Den Stichkanal verstreicht man am besten mit Jodoformkollodium. Gedenkt man die gleiche Drüse weiter zu punktieren, so verwendet man Sublimatkollodium, um sich die Mühe der Hautdesinfektion zu ersparen.

Die Milzpunktion. Stordy[2]) berichtet über ein Verfahren, das in zweifelhaften Fällen von Küstenfieber in Britisch Ostafrika sehr gute Dienste leistet. Briefliche Mitteilungen ermöglichten es uns, die von Dr. Small angeregte Methode auch im Institut in großer Ausdehnung in Anwendung bringen zu können (September 1909). Die Technik ist ungefähr folgende:

Am stehenden Tiere werden die Haare zwischen der 11. und 12. Rippe auf der Höhe der Horizontallinie des Tuber coxae rasiert. Die Haut wird mit Alkohol abgerieben und ein kleiner Einschnitt in der Mitte des Intercostalraumes gemacht. Eine starke Nadel, für kleine Rinder ca. 5 cm, für große (Zugochsen) etwa 8—10 cm lang, wird durch die Wunde entlang dem M. longissimus dorsi abwärts und leicht nach vorwärts in die an dieser Stelle sehr oberflächlich gelegene Milz gestoßen. Wenn die Milz getroffen ist, so fließt oft etwas Blut ab. Bei einiger Uebung gelingt es leicht, die Milz beim ersten Einstich zu verletzen. Sorge muß dafür getragen werden, daß die Befestigung der Tiere eine sichere ist, denn ein Krümmen des Rückens nach oben oder seitwärts kann eine erfolgreiche Punktion geradezu unmöglich machen. Der Inhalt der Nadel oder Spritze wird auf den Objektträger ausgespritzt und die leicht erkenntlichen Pulpateilchen zu Ausstrichen verwendet. Die Wunde wird mit Kollodium geschlossen. Täglich unternommene Punktionen zeigen, daß die Operation keine nachteiligen Folgen hat. Wie ich mich an vielen Fällen durch die Sektion selbst kontrollieren konnte, so entsteht meistens nur ein kleines Hämatom.

Beide Methoden werden jetzt auch zur Verimpfung von Organmaterialien zur künstlichen Erzeugung von Küstenfieber gebraucht.

Von den Organen eines getöteten oder kurz nach dem Tode geöffneten Tieres wurden jeweils Tupfpräparate gemacht, um so die Verteilung und die Mengenverhältnisse in den verschiedenen Organen festzustellen. Hauptsächlich die hämatopoetischen Organe kamen hier in Betracht, denn wie ich mich durch intraperitoneale Eingriffe und Punktionen der Leber und der Niere in 2 Fällen überzeugen konnte, sind diese Organe erst später mit Kochschen Kugeln besetzt, wenn sie schon

1) Vide Montgomery, R. E. and Kingborn, A., Annals of Trop. Med. Vol. 2. No. 5.

2) Annual Report, Departm. of Agricult., British East Africa. London 1909. p. 35.

Generated on 2019-09-14 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

in den Lymphdrüsen und der Milz in Unmengen gefunden werden. Da viele Sektionen zeigten, daß disponierende Verhältnisse und hauptsächlich die Dauer der Küstenfiebererkrankung für die Bildung von sogenannten „Infarkten" in Nieren, Leber, Myocard und Lunge verantwortlich zu machen sind, so wurde dem massenhaften Vorkommen von Kochschen Kugeln in diesen pathologischen Veränderungen, die sich im Interstitium des Parenchyms abspielen, vorläufig keine allzu große Bedeutung zugeschrieben. Später zu erscheinende pathologisch-anatomische Untersuchungsberichte sollen weitere Erklärungen für diese Läsionen geben.

Alle so erhaltenen Präparate wurden trocken oder feucht fixiert. Erstere mit Methylalkohol-Aceton, letztere in Sublimat-Alkohol. Gefärbt wurde nach Giemsa (Variationen im Mischen von Azur I und II), Laveran, May-Grünwald, Leishman für panoptische Färbungen, mit Hämatoxylin (Delafield) oder Eisenalaunhämatoxylin nach Heidenhain für Strukturdarstellungen der Kerne, auch Schnitte wurden teilweise zu Vergleichen herangezogen.

Im allgemeinen ließen sich die schon bekannten Befunde morphologischer Natur an allen Präparaten, die von küstenfieberkranken Tieren stammten, bestätigen, wenn auch Abweichungen in der Verteilung der Kugeln in den einzelnen Organen vom Bekannten beobachtet wurden. Die Kochschen Kugeln sind im ungefärbten Präparate runde oder ovale, oft auch gebuchtete kugelähnliche Gebilde, die in ihrem Plasma viele, stark lichtbrechende Körper enthalten, die von Alkalien verquollen, von taurocholsaurem Natrium nicht gelöst, aber leicht vergrößert werden. Im gefärbten Tupfpräparat sind es hellblaue oder stark bläulich-violette Scheiben oder Kugeln, die verschieden viele runde oder unregelmäßige rote oder mehr bläulich-violette Körner, die mikrochemisch reines Chromatin sind, enthalten (s. Tafel, Fig. 6). Man findet diese Kugeln nicht allein frei in verschiedenen Größen von 1—10,0 μ im Durchmesser, sondern häufig im Plasma von Zellen, die ihrem Habitus nach in die Gruppe der Lymphoidelemente gehören, häufig sind es große mononukleäre Blutelemente. Kurz vor dem Tode werden solche Zellen, wenn auch keine freien Kugeln im Kreislauf nachgewiesen werden, ins Blut geschwemmt (im Blute ist bei reinen Küstenfieberfällen eine Leukopenie von einer Lymphocytose gefolgt), die oft in zweifelhaften Fällen diagnostisch verwertbar sind, wird nämlich ein einziger solcher Leukocyt oder Lymphocyt mit Kochschen Kugeln in einem Blutausstrich, wo keine Piroplasmen gefunden werden, nachgewiesen (sie liegen meistens am Rande des Blutausstriches), so ist Piroplasma mutans ausgeschlossen. In einem Falle konnten solche Zellen schon am 5. Tage nach dem Fieberanstieg im Blute gefunden werden.

Die Kochschen Kugeln waren immer nachweisbar, wenn der Blutbefund (85 Proz. der roten Blutzellen mit kleinen Parasiten besetzt) mit den Läsionen, die für Küstenfieber bekannt sind, Küstenfieber ergab. In den Fällen, wo Kochsche Kugeln in den hämatopoetischen Organen, Milz- und Lymphdrüsen, nicht oder nur durch langes Suchen nachgewiesen werden können, sollte niemals versäumt werden, jedes Organ darauf zu untersuchen. Ich kenne einen Fall, wo die Temperaturreaktion im Anschluß an eine Infektion mit Zecken so typisch für Küstenfieber war, daß ich sehr erstaunt war, in dem Punktionssaft von Milz- und Lymphdrüsen keine Kugeln zu finden. Ich trepanierte eine Rippe und fand dort wenige Kugeln (Frühstadien). In den atypischen Fällen von Küsten-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fieber, ein Sektionsbefund ist von Gray[1]) wiedergegeben worden, sind immer Kochsche Kugeln in den Anfangsstadien der Entwickelung, aber verhältnismäßig selten vorhanden. Die in solchen Fällen gefundenen intrakorpuskulären Piroplasmen sind wohl mit größter Wahrscheinlichkeit Piroplasma mutans in der Mehrzahl und wohl selten P. parva. In reinen atypischen Fällen findet man zuweilen im zirkulären Blutstrom keine „Piroplasmen" (eventuell P. bigeminum und „Marginalpoints").

Es wurde die Frage aufgeworfen, wann die Plasmakugeln zuerst auftreten. Aus technischen Gründen konnte die Beantwortung, in welchem Organ, nicht erschöpfend untersucht werden. Es kamen nur Lymphdrüsen und Milz in Betracht. Täglich ausgeführte Punktionen, wie sie in den folgenden Protokollen wiedergegeben sind, ermöglichten, an 12 Tieren erhoben, eine Antwort.

1) Rind 6. Infiziert mit Zecken am 13. Juli 1909 vor dem Besetzen mit Zecken.

Linke Präscapulardrüse am 28. Juli 1909: Normal. Temperatur 101,8—103,0° F. Blut: 0.

Rechte Präscapulardrüse am 29. Juli 1909: Normal. Temperatur 102,0—100,4° F. Blut: 0.

Rechte Präscapulardrüse am 30. Juli 1909: Normal. Temperatur 102,0—101,8° F. Blut: 0.

Linke Präscapulardrüse am 31. Juli 1909: Einige Lymphocyten mit mehreren großen Granula. Temperatur 102,6—104,2° F. Blut: 0.

Linke Präscapulardrüse am 1. Aug. 1909 gleicher Befund. Temperatur 104,0 bis 106,4° F. Blut: 0.

Rechte Präscapulardrüse am 2. Aug. 1909: In mehreren Ausstrichen 2 Kochsche Plasmakugeln. Temperatur 106,0—107,0° F.

Rechte Präscapulardrüse am 3. Aug. 1909: Intracelluläre und extracelluläre Kugeln mit 4—7 Chromatinkörnern häufig. Im Blute zwei kleine Piroplasmen. Temperatur 106,0—106,0° F.

Rechte Präscapulardrüse am 4. Aug. 1909: Freie und intracelluläre Kugeln häufig. Blut: 0. 1 „Schwärmerform". Temperatur 106,6—106,6° F.

Linke Präscapulardrüse am 5. Aug. 1909: Gleicher Befund, keine „Schwärmer".

Drüsen nicht punktiert am 6. Aug. 1909: Blut normal. Temperatur 105,0 bis 107,0° F.

Drüsen nicht punktiert am 7. Aug. 1909: Blut normal. Temperatur 107,0 bis 107,6° F.

8. Aug. 1909. Blutbefund: P. parvum 1:300. Temperatur 106,2° F.

Das Tier wurde getötet und zeigte in allen hämatopoetischen Organen Kochsche Kugeln und „Schwärmerformen".

Epikrise. Auftreten der Kugeln am 2. Tage nach dem Fieberanstieg (bezw. 21. Tage post infectionem). P. parvum am 3. Tage.

2) Rind 14. Infiziert mit Zecken am 22. Febr. 1909. Untersuchung durch Exstirpation kleiner Stückchen der Drüsen.

5. März. Temperatur normal, Drüsen: 0.
6. März. Temperaturanstieg 103,6—105,0° F, Drüsen: 0, Blut: 0.
7. März. Temperaturanstieg 105,0—106,0° F, Drüsen: 0, Blut: 0.
8. März. Temperaturanstieg 106,0—106,4° F, Drüsen: 0, Blut: 0.
9. März. Temperaturanstieg 106,0—106,0° F, Drüsen: 0.
10. März. Temperaturanstieg 106,0—106,0° F. In linker Präscapulardrüse freie Kochsche Kugeln, „Schwärmerformen" (Temperaturkarte: Spez. Type!), Blut: 0.
11. März. Temperatur 106,4—106,6° F. In einem exstirpierten Stück Milz verschiedene Formen von Kochschen Kugeln selten. Blut: P. parvum, 2 Proz. infiziert.
12. März. Temperatur 107,0—106,0° F, Blut: P. parvum, 20 Proz. infiziert usw.

Epikrise. Auftreten der Plasmakugeln am 5. Tage nach dem Temperaturanstieg (bezw. 16. Tage post infectionem). Piroplasma parvum am 7. Tage, d. h. am 18. Tage post infectionem.

Es ließ sich in gleicher Weise auch an verschiedenen anderen Tieren, die an Küstenfieber litten, feststellen, daß das Erscheinen von Kochschen Kugeln nicht absolut an bestimmte Normen gebunden ist. Nie-

---

1) Gray, East coast fever. A historical review. (Annual Rep. of the S. A. Associat. for the Advancem. of Science. 1908.)

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

mals sind sie, soweit unsere Beobachtungen an vielen Organausstrichen lehren, am Tage des Fieberanstieges nachweisbar. Auch am 2. Tage vermißt man sie meistenteils, während am 3. Tage vereinzelte intracelluläre und freie Formen gefunden werden. Am 4. Tage sind die „Schwärmerformen", wie ich sie bezeichnete, manchmal gefunden worden. In der Folge sind dann die Kugeln in steter Vermehrung begriffen, und ergeben sich dann Befunde wie am toten Tier. In der Mehrzahl der Fälle erscheint Piroplasma parvum am nächsten Tage, wenn Kochsche Kugeln zum erstenmal aufgefunden wurden. In seltenen Fällen werden schon ganz vereinzelte Parasiten im Blut gefunden, wenn die Drüsen noch wenige Kugeln enthalten, oder es verstreichen Tage nach dem ersten Auftreten der Kugeln, bis Parasiten in den roten Blutkörperchen auftreten. Es besteht also nur die Gesetzmäßigkeit, daß zu Beginn des Fiebers keine Kugeln in den Drüsen vorhanden, aber häufig am 3. Tage nachweisbar sind und immer von Piroplasma parvum in steigender Menge gefolgt werden. Es sind keine Piroplasma parva im Blut vorhanden, wenn nicht auch Kugeln in den Drüsen demonstriert werden können. Die Lymphdrüsen gehen parallel im Auftreten von Kugeln mit der Milz, wie verschiedentlich festgestellt werden konnte. Ueber eine Ausnahme, wo eine andere Komponente des hämatopoetischen Systems ergriffen war, habe ich oben berichtet.

Ueber die Verteilung und das Vorkommen von Vermehrungsformen in den Organen von Tieren, welche die Krankheit überstehen und überstanden haben, liegen leider keine bestimmten Daten vor. Auch sind keine Zeckenexperimente nach dieser Richtung hin ausgeführt worden, um festzustellen, wie lange ein Tier als Infektionsträger zu betrachten ist, vorausgesetzt, die Parasiten seien noch im Blut, die Fieberreaktion sei aber abgelaufen. Da ja Küstenfieber die einzige bis heute bekannte Protozoenkrankheit darstellt, die durch Ueberstehen einer Erkrankung absolute Immunität (keine Rückfälle) verleiht, so haben Untersuchungen in dieser Richtung eine gewisse Bedeutung. Zweifellos bleiben die Kugeln in der Milz eine lange Zeit erhalten, wie ja auch aus den Versuchen über „Amakebe" hervorgeht. Ich machte verschiedene diesbezügliche Untersuchungen, gelangte aber auf Grund von wenigen Fällen zu keinem bestimmten Resultat. Die Verhältnisse liegen umgekehrt denjenigen während des Inkubationsstadiums, in dem 5—10, ja 12 Tage nach dem Fieberabfall vergingen, ehe die Vermehrungsformen gänzlich aus den Organen verschwunden waren, daß hierbei die Punktionen, wenn auch gegenwärtig die besten Methoden, doch nicht, aus Gründen, die ich oben schon anführte, absolut erschöpfend darüber Aufschluß geben können, ist wohl klar.

Wie verhält es sich nun mit dem Vorkommen von Kochschen Kugeln in gesunden oder an anderen Piroplasmen erkrankten Rindern? Daß doch nur allein diese Tiere in Betracht kommen, wird wohl niemand in Abrede stellen können, denn es ist doch nicht angänglich, von kleinen Säugern und von gemachten Beobachtungen in den Organen dieser Tiere auf die Rinder Rückschlüsse oder Uebertragungen zu machen. Ich bestätige die Befunde von Martin Mayer[1]) gern, daß ähnliche Gebilde wie die Kochschen Kugeln gelegentlich bei Trypanosomiasen, Piroplasmose des Hundes etc. gefunden werden. Beim Rind habe ich sie aber nur bei

1) Loc. cit.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Küstenfieber und sonst bei keiner anderen Krankheit gesehen. J. Walker hat im Institut etwa 50 Milzen und Drüsen (auch Nieren) geschlachteter Tiere auf Kugeln mit absolut negativem Resultat untersucht. Ich hatte Gelegenheit, diese Präparate selbst zu sehen, und kann auf Grund dieser und vieler anderer seine Angaben völlig bestätigen. Bei anderen Piroplasmosen inkl. „Marginalpoints“ habe ich sie ebenfalls nie beobachtet. Verschiedene an akutem Texasfieber leidende Rinder (englische und südafrikanische) wurden resultatlos punktiert. In vielen Fällen, wo Piroplasma mutans sehr häufig war, wurden Drüsen und Milzstückchen exstirpiert, ohne Kochsche Kugeln auffinden zu können. Auch verschiedentlich auftretende Fälle von starker Piroplasma mutans-Infektion im Feld, wo eine Entscheidung vom Blutausstrich allein nicht angezeigt war, bestätigten an Organausstrichen (Lymphdrüsen) die Erfahrungen an den Experimentaltieren, daß keine Kochschen Plasmakugeln vorhanden sind.

Alle diese Untersuchungen förderten nun, wie schon erwähnt, Befunde, die ich nun über eine lange Zeitperiode regelmäßig beobachtete, und die aber erst dann alle Zweifel an dem Zusammenhang mit den Piroplasmen aufhoben, nachdem es gelang, durch künstliche Uebertragung den bindenden Beweis zu erbringen.

Wenn die ersten Anzeichen von Kochschen Kugeln in den Drüsenausstrichen nachgewiesen werden, so handelt es sich immer um grobe Granulaeinlagerungen in dem Plasma von Zellen, die dem Typus von Endothelzellen oder Lymphoidelementen oder auch den polynukleären Leukocyten entsprechen. Es sei hier erwähnt, daß die Kugeln selten in den polynukleären Leukocyten gefunden werden; in einem künstlich infizierten Fall waren sie in der Milz in den polynukleären Zellen sehr häufig.

Zwei Stadien der Kochschen Kugeln fesselten so meine Aufmerksamkeit: 1) die Anfangsstadien in ihrer einfachen Granulaform im Protoplasma der Lymphoidzellen, 2) die Endstadien der Kugeln. Die Untersuchung über die ersteren Gebilde wurde sehr erschwert, da sie sehr große Aehnlichkeit mit den azurphilen Granulationen besitzen, die Endformen „Schwärmformen“ von mir genannt, die wohl von jedermann, der mit Küstenfieber zu tun hatte, beobachtet wurden, konnten auch nicht mit Sicherheit identifiziert werden, solange positive Uebertragungen fehlten. Diese Granula, die durch die Hämatoxylinfärbung von den oft schwer zu differenzierenden azurophilen Sekretgranula bei Giemsa-Färbung getrennt werden können, findet man anfänglich in der Ein- oder Mehrzahl im Protoplasma der Zelle, das sich mehr oder weniger auffallend differenziert.

Diese Befunde sind insofern wichtig, indem sie entscheiden, ob alle Kugeln intracellulär oder nur ein Teil davon auf diese Weise entstehen. Ich habe Fälle gesehen, wo das intracelluläre Stadium in den ersten Tagen entschieden überwog, und es lag nahe, anzunehmen, daß durch den Zerfall der Lymphoid- oder Endothelzellen die im Plasma eingeschlossenen Kugeln frei werden und nun selbständig heranwachsen. Im Gegensatz dazu findet man aber in vielen Fällen anfänglich viele freie Kugeln, welche nur einen oder zwei Kerne enthalten, ähnlich denjenigen, wie sie vom Col. Sir Bruce schon abgebildet wurden. Es entwickelt sich daher wohl auch ein großer Teil von Kugeln ohne Zellparasitismus. Logischerweise sind ja alle Anfangsstadien frei, denn sie werden durch den Blut- oder Lymphstrom nach den Organen gebracht. Die Entwickelung in der Zelle ist also sekundärer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Natur und wird wohl nur unter bestimmten Verhältnissen vom Parasiten befolgt. Daß es sich nur um einfache Phagocytose von „sporozoitenähnlichen" Gebilden handele, die dann in der Zelle heranwachsen, wieder ausgestoßen werden und sich selbständig entwickeln, möchte ich nicht für immer zutreffend erklären. Verschiedentlich durch Massage leicht disponierte Drüsen ließen z. B. intracelluläre Formen vermissen. Es spielen individuelle Dispositionen bei der teilweise aktiv eindringenden und entwickelnden Tätigkeit des Parasiten eine Rolle, z. B. bei Kälbern sind intracelluläre Stadien viel häufiger als bei alten Tieren, eine Erscheinung, die sich auch in der mächtigen Schwellung der Lymphdrüsen in einer gewissen Weise kundgibt.

Die freien, runden Scheiben oder Kugeln sind hellblau (Giemsa-Färbung) oder dunkelbläulich und enthalten eine wechselnde Anzahl von runden, kompakten oder unregelmäßigen, schwach tingierbaren, lockeren Chromatinteilchen, die meistens ohne bestimmte Anordnung im Plasma liegen. Verschiedentlich können Abänderungen in der Kernsubstanz beobachtet werden, die einem Reduktionsvorgang entsprechen. Zu gleicher Zeit und im gleichen Ausstrich imponieren die sehr vielen pyknotisch und karyorrhektisch veränderten Kerne der Endothelzellen, mononukleären Leukocyten und Lymphocyten überhaupt, in der Mehrzahl sind es Zellen, die eine oder zwei kleine Plasmakugeln enthalten. Vom Geübten können die Figuren, die hierbei entstehen, niemals mit den Kochschen Kugeln verwechselt werden. Es ist häufig möglich, einen Zustand der Zelle zu beobachten, wo eine Kugel mit mehreren Chromatinteilchen gerade abgestoßen oder abgeschnürt wird. Als eine Folge des Zusammenbruches solcher Zellen geht Hand in Hand eine starke Neubildung von Zellen der Follikel usw., wie ich mich an Ausstrichen und Schnitten überzeugen konnte. Zellen mit Karyokinesen sind daher häufig. Daß dabei, wie später erörtert werden soll, große Zellen mit Riesenmitosen einige Aehnlichkeit mit Kochschen Kugeln haben können, sei hier erwähnt. Die Verteilung des Chromatins ist aber mehr eine diffuse, und sind hauptsächlich auch Protoplasmadifferenzierungen auffällig.

Vor kurzem veröffentlichte Capt. J. D. Holmes[1]) unter dem Titel: „Note on a giant polynuclear cell" Beobachtungen, die sich in sehr mangelhafter Weise mit Blutelementen beschäftigen. In Blutausstrichen von Pferden, die an Surra oder „Bursati" (Hyphomycosis) litten, fand er maulbeerartige Blutzellen, die er auch zu den Plasmakugeln rechnen möchte. Die Abbildungen und die Beschreibung lassen aber wohl eine ganz andere Diagnose zu, denn diese Zellen sind nichts anderes als eosinophile Zellen, wie sie in ihrer eigentümlichen Form sehr oft im Blut von Pferden etc., die von Parasitenkrankheiten befallen sind, schon lange bekannt waren. Daß solche Zellen, mit Plasmakugeln verglichen, ja für identisch mit solchen erklärt werden können, ist wohl nur dem Ungeübten möglich. Es zeigt aber diese Notiz wieder in deutlicher Weise, welch abenteuerliche Ansichten über die Kochschen Kugeln bestehen und teilweise ungerügt verbreitet werden.

Kehren wir zu den Kochschen Kugeln zurück und verfolgen wir ihre Entwickelung, so fällt es auf, daß in den Tagen, die dem ersten Auftreten folgen, Formen gefunden werden, die klar den Zusammenhang zu den Piroplasmen bekunden. Die Anwesenheit dieser Zellen ist wahrscheinlich an disponierende Verhältnisse gebunden, und es gelingt oft

1) Indian Civil Veterinary Department Memoirs. Report of the Research work of the Imperial Bacteriological Laboratory. Muktesar 1908—1909. Calcutta. Part 7.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nur durch langes Suchen in Ausstrichen eine oder zwei Formen zu finden. Es ist daher nur zu begreiflich, daß sie dem oberflächlich Untersuchenden entgehen können. Ich hatte sie zuerst in gewöhnlichen Ausstrichen und dann auch lebend beobachten können. Sind diese Formen in Organausstrichen sehr häufig, so sind auch die Parasiten in den Blutkörperchen sehr zahlreich.

Zwei Gruppen sind hier wahrscheinlich in chronologischem Zusammenhang zu unterscheiden. Erstens: Zellen vom Typus der mononukleären Leukocyten (Tafel, Fig. 1), sie haben eine Größe von 12 bis 16 μ, einen Kern von $12\frac{1}{2}-14$ μ und ein Protoplasma von 3—4,5 μ; sie enthalten im breiten Protoplasma teils dunkelrote oder dunkelviolett gefärbte Chromatinpunkte, die, wenn es sich um ein weit fortgeschrittenes Entwickelungsstadium handelt, eine charakteristische zirkulär strahlige, gruppenförmige oder geradlinige Lagerung um einen schwach dunkelblau gefärbten Plasmateil erkennen lassen. Oft können bis zu 100 solcher Chromatinpunkte in der absolut unverletzten Zelle gefunden werden. Sind diese Zellen in ihrer Entwickelung weitergeschritten, so ist das Protoplasma der Zelle verschwunden, und „piroplasmaähnliche“ Zellen sind im Ausschwärmen begriffen. Ohne sichtbaren Zusammenhang sind sie dem nackten Kern der Wirtszelle angelagert. Die kleinen piroplasmaähnlichen „Schwärmer“ bestehen aus einem Kernteil, dem ein kleines Stück gutdifferenziertes Plasma angesetzt ist; ausnahmsweise kann man dem Kern angeschlossen einen Blepharoblast-ähnlichen Chromatinpunkt erkennen.

Zweitens findet man aber Gruppen von gleichen, kleinen piroplasmenartigen Zellen, welche sich morphologisch nicht von den oben beschriebenen unterscheiden lassen, nur daß sie frei in der Lymphe liegen und nie Metazoen-Zellbestandteile in der Nähe gefunden werden. Daß dies vorgeschrittenere Stadien von freien Kochschen Kugeln sind, zeigen die Zellen, in welchen ein runder oder unregelmäßig differenzierter Protoplasmarest von piroplasmatischen Körpern in strahliger Anordnung mit dem Plasma nach der Mitte gerichtet umschlossen wird (Tafel, Fig. 2, 3, 4, 5, 6). Die Zahl der Piroplasmen, denn sie tragen alle Charakteristika solcher an sich, sie können sogar beim Eindringen in die roten Blutkörperchen beobachtet werden, ist bei diesen Formen eine geringe. Es sind meistens 10—20 Piroplasmen. In Organausstrichen eines Küstenfiebertieres, vornehmlich in den Hämolymphdrüsen, ist es nicht schwer, alle Uebergänge deutlich verfolgen zu können und sind dann meistens die Unterschiede der zwei Gruppen sehr deutlich.

Lichtenheld scheint auch schon ähnliche Beobachtungen gemacht zu haben, denn seine Gruppierung „Stechapfel-“ und „Maulbeerform“ ist wohl eine Andeutung auf die soeben beschriebenen Verhältnisse.

Oft findet man Endothelzellen (sehr schön vom roten Knochenmark), die 2—3 und mehr Kochsche Kugeln enthalten, die in den verschiedensten Stadien der Entwickelung stehen, indem z. B. eine Kugel schon differenzierte Piroplasmen im Ausschwärmungszustand aufweist, zeigt die andere noch grobe, undifferenzierte Chromatinschollen. Es kommen also auch hier Zustände zur Beobachtung, wie sie bei anderen Plasmodiden gesehen werden.

Es fragt sich nun, erzeugen die intracellulären und die frei entwickelten Formen physiologisch verschiedene Piroplasmen oder nicht. Die Zahl der Piroplasmen, die aus intracellulären Kochschen Kugeln entstehen, ist immer eine etwas größere, und es scheint, daß ihnen eine andere Bedeutung (wahrscheinlich ausschließlich Autoinfektion) zukommt

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

als den freien Formen. Da aber die Entscheidung nicht von Bedeutung für meine Aufgabe war, so wurden keine weiteren Untersuchungen nach dieser Richtung hin angestellt.

Jedem Untersucher, der viel mit Temperaturkarten von küstenfieberkranken Rindern zu tun hat, wird wohl aufgefallen sein, daß die Fieberkurve bei sehr empfindlichen Rindern gewöhnlich am 6—8. Tage nach dem Fieber anstieg, einen Einbruch ja bis auf normale Temperatur aufweist. Daran anschließend folgt wieder Anstieg, dem in 3—4 Tagen jeweils der Tod folgt. Es war offensichtlich, daß gewisse Parasitenformen eng an der Erscheinung beteiligt waren. Die allgemein ausgeführten Punktionen und teilweise numerisch eruierte Verhältnisse zwischen intracellulären und freien Formen ergaben nun eine Vermehrung der freien Schwärmformen im Stadium des 2. Fieberanstieges.

Vergleichen wir nun alle diese Tatsachen mit anderen Protozoenkrankheiten, so ergibt sich zusammenfassend folgendes:

Da im Anfang der Fieberreaktion (nach ungefähr 11—18 Tagen Inkubationszeit) keine Piroplasmen im Blutkreislauf anwesend sind (vorausgesetzt eine reine Küstenfieberinfektion), 3—4 Tage nach dem Temperaturanstieg vergehen, ehe Piroplasma parvum erscheint, um dann in ganz eigenartigen Mengenverhältnissen das Blut zu überfluten, so sind doch zweifellos die Zerfallsformen von Kochschen Kugeln und die Entwickelungsformen überhaupt eng an diesen Erscheinungen beteiligt. Die ganzen Verhältnisse wurden erst durch die täglich mehrfach ausgeführten Punktionen der verschiedenen hämatopoetischen Organe klargelegt, und es ließ sich feststellen, daß die kleinen Piroplasmen der schon bekannten „Schwärmformen“ gleich Piroplasma parvum zu setzen sind. Entstehen diese aber aus den Plasmakugeln, wie sowohl lebend als an fixiertem Material nachgewiesen wurde, so sind die Kochschen Kugeln Vermehrungsformen des Krankheitserregers, Piroplasma parvum, und somit spezifisch für Küstenfieber. Die Kochschen Kugeln können nie in anderen Piroplasmosen oder Protozoenkrankheiten in ihrer typischen Form und Entwickelung gefunden werden; durch die Verimpfung von Organen oder Organstückchen, die solche Kochschen Kugeln enthalten, kann man, wenn vor thermischen, mechanischen, bakteriotoxischen Insulten geschützt, unbedingt wieder Küstenfieber mit typischem Parasitenbefund erzeugen. Gerade auch die Beobachtung, daß die Entwickelungsstadien vom Piroplasma parvum d. h. die Kochschen Kugeln so überaus leicht zerstörbar sind, gibt doch auch wieder einen Beweis, daß wir es mit geformten Elementen zu tun haben.

Zur vollständigen Klärung aller Uebergänge der Kochschen Kugeln sind die Entwickelungszustände vom Piroplasma parvum in der Zecke zu erforschen, und erst dann ist eine Benennung angezeigt. Aus vergleichenden Beobachtungen an anderen Plasmodidae, wo auch eine Entwickelung des Parasiten in den Organen vorkommt, dürfen wir schließen, daß die „Schwärmerformen“ Teile eines Entwickelungszyklus, also eine Schizogonie darstellen, daß die „Schwärmerformen“ und ihre kleinen, freien Protozoen nichts anderes sind als Schizonten, ist hiermit wohl auch verständlich. Im vorliegenden Fall wäre Schizont gleich Piroplasma parvum zu setzen. Da die Kochschen Kugeln, wie schon erwähnt, nur für das Küstenfieber bekannt sind, beim Piroplasma mutans, das ja von

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

vielen für identisch mit Piroplasma parvum erklärt wird, immer fehlen, so ist nun wohl auch die Annahme, daß die kleinen Piroplasmen im Blutkreislauf des Rindes alle einer Gruppe angehören, unhaltbar, es wird dies nicht befremdend wirken, denn jedermann, der mit solchen Fragen in Berührung kommt und die Versuche Theilers kennt, weiß, daß die Entwickelung von Piroplasma mutans in einer langen Inkubationszeit eine ganz andere und den Piroplasmen entsprechende ist.

Daß das Küstenfieber eigentlich keine Piroplasmose im wahren Sinn des Wortes ist, wird durch die Darlegungen wohl verständlich erscheinen. Diesbezügliche Nomenklaturvorschläge werden wohl gemacht werden müssen. Die Krankheit mit ihren eigenartigen pathologisch-anatomisch-parasitologischen Befunden nimmt eine Sonderstellung in der Pathologie ein. Gegenwärtig ist sicherlich die Bedeutung der Tatsachen, die sich aus dem Studium dieser Krankheit für die Weiterentwickelung und das Verständnis der Blutkrankheiten und ihrer bildenden Organe im allgemeinen ergeben, noch nicht zu überblicken. Auf alle Fälle entspricht das von Bettencourt, França und Borges[1]) im Jahre 1907 geschaffene Genus Theileria, welches ja auch Piroplasma mutans und somit Piroplasmen einschließt, wie schon J. Walker[2]) ausgeführt hat, nicht den Bedingungen, die wir an eine klare, sachliche Nomenklatur stellen.

Die beobachtete Vergrößerung der Kugeln, die Kernveränderungen und Teilungen etc., die bei den Gebilden auf ein progressives Wachstum hinweisen, sind doch sicherlich nicht als Reaktionsprodukte eines Giftes oder Virus aufzufassen. Wenn Martin Mayer die intranukleär gefundenen Gebilde, eine Ansicht, die sicherlich stark durch seine Variolauntersuchungen beeinflußt war, als Beweis für die Reaktionsnatur der Kugeln geltend macht, so erlaube ich mir hier festzustellen, daß ich nie solche Kochsche Kugeln an meinem sicherlich bedeutend reichhaltigerem Material gesehen habe. Die Organe, in denen Kochsche Kugeln gefunden werden, sind in einem Zustand der Hyperplasie, hervorgerufen durch die Wucherungen und Vermehrungen des Parasiten. Die wohl in ganz beträchtlicher Anzahl durch die Parasiten geschädigten Zellen müssen ergänzt werden; daß hierbei in einfachen Ausstrichen Formen und Artefakte von Chromatinteilen entstehen, die wohl für Kochsche Kugeln angesprochen werden können, ist wohl selbstverständlich. In der Histologie der Tumoren sind auch ähnliche Gebilde bekannt, und man hat dort zur Erklärung der Geschwulstgenese angenommen, daß die abnormen Zellzustände nicht Folgen des übereilten Wachstums, sondern daß sie Parasiten seien. Es erübrigt sich wohl, eine ausführliche Beweisführung rein theoretischer Natur gegen die Annahme, daß die Kochschen Kugeln Reaktionsprodukte sind, zu erbringen. Die Einwände von Martin Mayer werden durch die Befunde, daß die Kochschen Kugeln Entwickelungsformen von Piroplasma parvum und durch die nachfolgenden vorläufig kurz gefaßten Ausführungen in pathologisch-anatomischer Richtung entkräftet.

1) Bettencourt, A., França, C., Borges, J., En cas de Piroplasmose bacilliforme chez le daim. (Arch. R. Inst. Bact. Camara Pestana. T. 1. Lisboa 1907. p. 341. — França, Sur la classification des Piroplasmose et description de deux formes des ces parasites. (Arch. R. Inst. Bact. Camara Pestana. T. 3. Fasc. 14. Lisboa 1909. p. 11.)

2) Loc. cit.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ein ausführlicher Bericht, verschiedene Fragen, die Pathologie der Piroplasmosen umfassend, soll demnächst erscheinen.

Die Untersuchungen geschahen hauptsächlich an Schnitten von Organstücken, die in Sublimatalkohol, Hellys, Borrels, Flemmings, Hermanns Gemischen und Formalin fixiert waren. Als beste Färbung erwies sich Heidenhains Hämatoxylin, Ehrlichs Hämatoxylin-Eosin, Delafields Hämatoxylin-van Gieson. Diese Farbstoffe gaben entschieden für pathologische Studien bessere Präparate, als alle die versuchten Färbungen mit Methylenblau-Azur-Eosingemischen.

Martin Mayer erklärte die makroskopisch vorgefundenen Veränderungen in Nieren, Leber etc. bei Küstenfiebertieren auch für Reaktionsprodukte eines ultravisiblen Virus. Da diese Frage für die einzelne Zelle vollkommen entschieden ist, so frägt es sich nun, wie kommen denn die bekannten Veränderungen in den Organbezirken zustande.

Ich setze die Läsionen eines an Küstenfieber verendeten Tieres (typisch und atypisch) für bekannt voraus. Eine kritische Sichtung der in der Literatur bekannt gegebenen Küstenfieber-Sektionsbefunde soll demnächst erfolgen. Man hat die Fälle, wo sehr früh Tod infolge Lungenödem und diffuser, hämorragischer Diathesis auf den serösen Membranen ohne Infarktbildung beobachtet wird, den Namen „atypisch" gegeben, da sie häufig im Feld, weniger unter den im Laboratorium von klimatischen Einflüssen geschützten Tieren festgestellt wird, so bot sich selten Gelegenheit genaue Befunde über Parasiten und Kugeln anzustellen. Ich verfolgte nun gelegentlich unserer vielen Uebertragungsexperimente verschiedene Fälle und konnte mich am klinischen Verlauf überzeugen, daß es alle rasch zum Tode führende Erkrankungen waren. Piroplasma parvum fehlt meistens oder ist nur in sehr geringer Menge im Blutkreislauf vorhanden. Kochsche Kugeln fehlen nie, nur sind es Kugeln mit wenig, verhältnismäßig grobbröckelig, lockeren Kernen; sie sind in den hämatopoetischen Organen und in den Ausstrichen von Hämorrhagieen nachweisbar. In den Flüssigkeitsergüssen des Perikard, der Pleura und des Peritoneums fehlen sie. Es fehlen auch die bei den typischen Erkrankungen gefundenen Veränderungen an den parenchymatösen Organen. Die makroskopischen Läsionen der Niere, Leber etc. sind im allgemeinen um so ausgeprägter, je länger die Krankheit dauert, um so größer die Parasiten und „Kugel"mengen im Blut, Organen sind. Wir werden sehen bzw. wie dies zusammenhängt.

Besehen wir uns die Verteilungsverhältnisse der Kochschen Kugeln in den verschiedenen Organen eines nach 28 Tagen post infectionem (Zecken) verendeten Tieres. Es sei hier erwähnt, daß die längste von mir beobachtete Krankheitsdauer 37 Tage betrug (ein Tier künstlich infiziert mit Lymphdrüsen), 33 Tage bei einem Rind, das durch Zecken infiziert wurde.

Die numerischen Verhältnisse sind folgende:

Milz: Die Kugeln sind sehr reichlich. Man zählt 3 und 4 Zellen in einem Gesichtsfeld (Zeiss, Apochromat 2,0 mm, Okular 4).

Lymphdrüsen: Hier sind die Bug, Knie und Kniefalten, submaxillaren, retropharyngealen, iliacalen und Portaldrüsen die am meisten befallenen, die Mengen sind sehr groß, bis zu 10 in einem Feld. Auch in den Mesenterialdrüsen, Mediastinaldrüsen lassen sich Kugeln nachweisen. In den Tonsillen sind die Verhältnisse ungefähr 1:1.

Hämolymphdrüsen enthalten die Parasiten in ganz bedeutenden Mengen, manchmal 25:1.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Knochenmark (Femur und Humerus) sind die Mengen ungefähr 1:2, in der Rippe manchmal ähnlich den Verhältnissen in der Milz.

Leber: In den typisch veränderten, weißlich-strahligen Herden des Interstitium sehr häufig bis zu 5 in einem Gesichtsfeld.

Nieren: Im Parenchym ungefähr 1 in 2 Gesichtsfeldern. In den knotigen, interstitiellen, weißen Herden in sehr großer Anzahl, 10—15 im Gesichtsfeld.

Nebennieren: ca. 1:20.

Im Pankreas: 1:20.

Magen und Darmschleimhaut: Vornehmlich nachweisbar und häufig in den Geschwüren des Labmagens und im Colon.

Geschlechtsorgane: Verhältnismäßig selten in den Ovarien in in den Kotyledonen 1:5. Hoden selten.

Lungen: ungefähr 1:20.

Herz: Im Myocardium nicht häufig, ungefähr 1:25.

Blutgefäße: Ausstriche von der Aorta und anderen großen Gefäßen ergaben ungefähr Verhältnisse 1:50.

Arachnoidea: An der Basis in den kleinen Kapillaren ungefähr 1:5.

Gehirn und Rückenmark: Sehr selten, ungefähr 1:60 bis 1:80 Felder.

Haut: Verhältnismäßig häufig, vornehmlich wenn das Gewebe gepreßt wird, etwa 1:2.

Im Herzblut waren zu gleicher Zeit auch Kochsche Kugeln vorhanden. Bei einem atypischem Fall überwiegen die Kochschen Kugeln in den Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark; sie sind selten in der Leber, in den Nieren, Darm, Lunge, Herz etc.

Es seien gleichzeitig hier zwei Beobachtungen angeführt, die sich auf das Vorkommen von Kochschen Kugeln in Föten beziehen (intrauterin und post partum). In einem Fall handelt es sich um die Sektion einer Kuh, die an akutem Küstenfieber verendet war. Die Organe enthielten viel Kochsche Kugeln, auch die Kotyledonen waren reichlich damit besetzt. Viele Ausstriche aus den Organen der etwa 7 Monate alten Föten ließen sie gänzlich vermissen. Der zweite Fall bezieht sich auf eine Kuh (830), die künstlich infiziert worden war; sie gebar auf der Höhe der Küstenfiebererkrankung ein voll ausgetragenes lebensfähiges Kalb (894). Das letztere wurde bald nach der Geburt punktiert und zeigte, wie zu erwarten, keine Kochschen Kugeln. Das Tier gedieh vorzüglich und zeigt bis heute keine Symptome einer Erkrankung. Leider konnten die Immunitätsverhältnisse noch nicht näher geprüft werden.

Wenn wir also die Mengenverhältnisse der Kochschen Kugeln überblicken, so fällt es auf, daß die hämatopoetischen Organe wohl zuerst und am stärksten befallen werden; die sekundären charakteristischen Veränderungen in der Leber, Niere eventuell Lunge, Herz, Magen etc. weisen die gleichen Gebilde aber auch in Mengen auf, die unwillkürlich an Metastasen erinnern. Untersuchungen des Knochenmarks förderten nun in einwandfreier Weise Befunde, die mir für das Nachfolgende beweisend erscheinen. Je nach der Schnittrichtung findet man in den Kapillaren die Intimazellen buckelartig in das Lumen vorgewölbt und zeigen sich mit Kochschen Kugeln der verschiedensten Größen vollgepfropft. Aehnliche Befunde ließen sich ebenso deutlich in der Leber, der Niere etc. vornehmlich in ganz kleinen Blutungsherden dieser Organe nachweisen. Aus größeren Gefäßen ließen sich schon durch einfaches Abschaben in

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ausstrichen manchmal solche Endothelzellen mit Kochschen Kugeln schön demonstrieren. Schon Collaud[1]) lenkte die Aufmerksamkeit auf Wucherungsprozesse der Intima in den Arterien des Nierengewebes hin.

Die Befunde, wo es sogar zu einer Endarteriitis obliterans kam, konnte ich an meinem Material nicht feststellen, ich glaube aber, daß sie vorkommen. Er erwähnt auch die im Anfang auftretenden Kapillarblutungen, die daran anschließende Regeneration in allen Stadien. Leider waren ihm die Kochschen Kugeln nicht bekannt, er war daher zur Annahme eines Toxins, das von den Parasiten sezerniert würde, genötigt. Die bestätigenden Untersuchungen meinerseits an den Nieren, ausgedehnt auf die Leber, Lunge etc., ergaben nun jeweils eine Quellung der Intimazellen in den Kapillaren des Interstitiums der verschiedensten Organe eines küstenfieberkranken Rindes. Werden diese Quellungszustände weiter verfolgt, so sieht man, daß meistenteils eine ganz kleine Hämorrhagie per diapedesin entstanden ist. Diesen Zeitpunkt weisen meistens die atypischen Fälle auf, wo nicht nur in den parenchymatösen Organen, sondern auch in den serösen Häuten kleine Blutungsflecken gefunden werden, da die Kochschen Kugeln jeweils an diesen Stellen sehr häufig sich vorfinden, so glaube ich, sie allein für die Wirkungen auf den Epithelüberzug der Kapillaren verantwortlich machen zu müssen. Die Blutung wird nun durch die Einwanderung von Lymphocyten, Lymphoidelemente und Bindegewebswucherungen verändert, Kochsche Kugeln werden mitgeschleppt, es beginnt ein reges Wachstum dieser Parasitengebilde, und der so entstandene Herd wird größer und ähnelt am meisten einer Lymphommetastase. In Wahrheit ist es aber nichts anderes, denn ein metastatisch entstandener Herd von Kochschen Kugeln im Anschluß an eine Verletzung der Gefäßwand, die wohl mit größter Wahrscheinlichkeit den Entwickelungsformen von Piroplasma parvum zuzuschreiben ist. Die Tendenz des Protozoon, die in seiner Parasitennatur liegt, sich so reichhaltig wie möglich zu vermehren, wird in diesen metastatischen Herden vollauf ausgenützt. Natürlich machen sich überall reparatorische Vorgänge durch Bindegewebsneubildung geltend und es entstünde an Stelle des Defektes eine typische Narbe. Die Prädisposition der kleinsten Kapillaren der Niere, der Leber, der Lunge etc. für Erkrankungen ist ja bei Bakteriämieen, bei Geschwülsten etc. vollauf in der Pathologie bekannt; daß sie bei Protozoenkrankheiten auch vorkommen kann, beweisen verschiedene Untersuchungen, die sich mit der Malaria und Kala-Azar befassen.

Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, daß die ganze pathologische Anatomie des Küstenfiebers eine morphologische Analogie mit Leukämieerkrankungen aufweist.

Wie also in der Niere aufeinanderfolgend die Blutungen von herdförmigen Metastasen gefolgt werden, so findet man gleiche Prozesse in dem Interstitium der Leber und der Lunge. In der Leber sind die strahligen Herde so ausgesprochen, daß das Organ makroskopisch ein marmoriertes Aussehen erlangt. Die Interstitien sind in einem Stadium der akuten lymphocytären Infiltration. Sehr häufig sind diese Lymphome von den Acini getrennt, oft dringen sie unregelmäßig zwischen die Trabecula der Leber ein. Aehnliche Veränderungen zeigen die Lungen, wo hauptsächlich die Umgebung der Bronchien unter der Pleura befallen

1) Collaud, L., Beiträge zur pathologischen Histologie der Niere bei Rhodesian Redwater der Rinder in Südafrika. Inauguraldiss. Zürich, 1906.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wird, verschiedentlich sah ich sie auch im Myocard als weiße, schwielige Gewebsveränderungen. Es fragt sich nun, ob alle die vielen runden Geschwüre des Labmagens auch auf die gleiche Noxe zurückzuführen sind. Ich glaube dies bejahen zu können, denn die histologischen Befunde mit ihrem Reichtum an Kochschen Kugeln, wie auch Lichtenheld schon angibt, deuten ohnehin schon auf Zustände hin, die den obenerwähnten mit ihren Gefäßwandverletzungen absolut gleich sind. Die stippchenförmigen Blutungen sind ein Ausdruck der Läsionen des Zirkulationsapparates, speziell der Gefäßwände. Diese kleinen, in ihrer Vitalität herabgesetzten Bezirke werden vom Magensaft aufgelöst. Die reaktionslosen Defekte vergrößern sich unter dem Einfluß von Bakterien etc. Sie können große Dimensionen annehmen, die dann aber jeweils Regeneration etc. durch wulstig zackige Ränder aufweisen. Solche Vernarbungstendenzen sind aber bei Küstenfieberveränderungen des Labmagens nie nachzuweisen; die Geschwüre sind meistens frisch und somit auch auf die Erkrankung an Küstenfieber zurückzuführen. Im Dickdarm konnte ich verschiedentlich ähnliche Befunde erheben. Die Blutungen im gelben Röhrenmark haben ihren Ursprung auch in endothelialen Verletzungen.

Ich habe ausgeführt, daß all die metastatischen heterotropen Herde durch Verschleppung von Lymphoblasten, Lymphocyten und Lymphoidelementen an einem schon vorher geschädigten Organbezirk entstehen. Ob nicht für einzelne dieser Herde in den Nieren, Leber etc. eine Entstehung in dem schon vorgebildeten lymphatischen Gewebe angenommen werden muß, glaube ich verneinen zu können. In welcher Ausdehnung die perivaskulären Lymphocytenlager, die oft gefunden werden, im Zusammenhang mit der Adventitia stehen, und wie unter der Pleura auf diese Weise Metastasen entstehen können, soll später, wenn exakte Untersuchungen beendet sind, näher mitgeteilt werden. Auf alle Fälle sind die Voraussetzungen für eine autochthone Entstehung gegeben.

Sind nun alle diese Veränderungen makroskopischer und mikroskopischer Natur auf ein Toxin zurückzuführen, oder sind die Phagocytozoen in der Form von Kochschen Kugeln zu beschuldigen? Ich neige, ehe definitive Beweise nach der anderen Richtung hin gegeben werden, mehr der letzteren zu. Erstens wirkt die Tatsache befremdend, daß große Mengen Blut, bis zu 10 l eines küstenfieberkranken Tieres auf ein gesundes Tier verimpft, reaktionslos vertragen werden. Wären also Toxine anwesend, so sollten doch Symptome in einer Richtung hin zur Beobachtung gelangen. Zweitens fehlen die für eine Toxinwirkung charakteristischen Läsionen. Abgesehen davon, daß der Parasit Piroplasma parvum sich höchstwahrscheinlich nie in den Blutkörperchen vermehrt, infolgedessen auch absolut harmlos ist und niemals einen markanten Zusammenbruch der roten Blutkörperchen hervorruft, wie er sonst allen Piroplasmen eigenartig ist, so sind auch parallel gehend degenerative Erscheinungen, soweit ich meine Beobachtungen auf reine Küstenfieberfälle ausdehnte, nur sehr schwach angedeutet. Ich habe hierbei hauptsächlich die trübe und fettige Degeneration mit Homogenisierung im Auge. Die Degenerationen geringeren Grades gelangen jeweils zur Beobachtung, wenn Ernährungsstörungen und vermehrte Sekretionstätigkeiten die betreffenden Epithelien wie auch beim Küstenfieber in Mitleidenschaft ziehen. In allen Krankheiten, die durch ultravisible Viren hervorgerufen werden, sind dagegen die fettigen Degenerationen der parenchymatösen Organe konstant vorhanden. Auch zeigen die wirklichen Piroplasmosen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in der Leber, der Niere etc. jeweils eine leicht sichtbare und darstellbare fettige Degeneration. Meine systematisch ausgeführten Untersuchungen an frischem Material ließen diese Veränderungen aber gänzlich vermissen. Die geringen trüben Schwellungen können ihrem Grade entsprechend nicht auf ein direkt wirkendes zellschädigendes, von den Parasiten sezerniertes Gift zurückgeführt werden, denn es fehlen entschieden bei noch so lang andauernden Küstenfiebererkrankungen die weiteren Grade von Degeneration. Hauptsächlich fehlt aber Nekrose, wie sie bei allen Krankheiten, die durch ultravisible Viren bedingt sind, in kleinen punktförmigen Herden zur Beobachtung gelangt. Bekanntermaßen können viele Tiere eine Küstenfiebererkrankung überstehen und erweisen sich ohne schwere interne Veränderungen als immun. Es ist nicht begreiflich, wie dies geschehen könnte, wenn Degenerationen höheren Grades bei einer Küstenfiebererkrankung vorkämen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß eventuelle Autotoxine, die durch den Zerfall von Kernmaterialien entstehen, an den schwachen degenerativen Veränderungen beteiligt sind. Stützen für die Wirkungen des Toxins können nicht erbracht werden, wohl aber erklären sich die atypischen und typischen Küstenfiebererscheinungen pathologisch-anatomischer Natur zwanglos auf Grund der gefundenen Vermehrungsformen des Küstenfieberparasiten. Es sei hierbei darauf hingewiesen, daß gewisse Veränderungen, die bei lang andauernden Küstenfiebererkrankungen zur Beobachtung gelangen, wohl auch zu einem gewissen Teil auf Bakterientoxine oder direkte Bakterieninvasionen zurückgeführt werden können; verschiedentlich vorgenommene Sterilisationsprüfungen ließen jeweils Bakterien in den hauptsächlich erkrankten Organen nachweisen. Ich werde demnächst auf diese Frage zurückkommen.

Es handelt sich also in den atypischen Fällen um eine akute Gefäßaffektion, Quellung, Oedem, die Endarteriitis productiva, diffuse hämorrhagische Diathese in den vital wichtigsten Organen (Zirkulationshemmung) und infolge dessen früher Tod; nirgends sind Metastasen zu finden. In den typischen Fällen dagegen stehen Metastasen im Vordergrund als Reparationserscheinung der Gefäßwandverletzungen in den disponierten Organen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Küstenfieber erklären sich hiermit auch durch den Nachweis der Vermehrungsformen des Piroplasma parvum.

Aus allen Betrachtungen ist ersichtlich, daß die hämatopoetischen Organe, die Blutgefäße und das Blut die Hauptbeteiligten an der Erkrankung sind, es muß nun befremdend wirken, warum eine künstliche Uebertragung ins Blut nicht möglich ist; es wurde erörtert, daß die Entwickelung des Parasiten in den Organen stattfindet und daß die Parasiten in den Blutkörperchen mehr oder weniger harmlos sind. Oft werden nun aber Vermehrungsformen im Blute angetroffen, sie sollten doch die Krankheit übertragen können. Ich möchte hierbei folgendes einschalten. Es ist von allen Piroplasmoseerkrankungen her bekannt, daß die mit Parasiten beladenen Blutkörperchen an der Gefäßwand haften, also wandständig sind; entnimmt man daher einer Kapillare Blut und preßt dabei auf dieselbe, so wird man eine viel größere Menge von Parasiten in den Ausstrichen finden, als in dem Jugularblut. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Kochschen Kugeln, die auch beim Anschneiden der Haut und Massage oft leicht in die Blutausstriche gelangen. Aus diesem Grunde habe ich die besten mit freien oder in mononukleären Leukocyten gelegenen Kochschen Kugeln aus den

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Distrikten zugeschickt erhalten. Es ist dort üblich, die Haut am Ohr zu ritzen, um so Blutausstriche herzustellen. Im Institut wird das Blut von der Jugularis genommen und daher sind die Befunde seltener, durch Massage von Kapillaren an den Ohren gelang es mir einige Male, schon sehr früh Kugeln oder Zellen mit solchen nachzuweisen, so daß man Bilder erhält, wo inmitten von Parasiten freien Blutkörperchen typische Vermehrungsformen liegen. Will man also Uebertragungsversuche machen, so ist das Jugularblut wohl das Untauglichste, denn Vermehrungsformen sind dort verhältnismäßig selten, entnimmt man aber Hautwunden größere Mengen Blut und verimpft dasselbe intralineal, so wird eine Uebertragung bei entsprechenden Mengenverhältnissen, die, wie schon erwähnt, anderweitig noch untersucht werden sollen, möglich sein. Das Auftreten von vielen Kugeln im Blute kurz vor dem Tode ist teilweise auf die Mengenzunahme, teils auf den Nachlaß des Gefäßtonus zurückzuführen. Parasitologisch von Wichtigkeit ist die Beobachtung, daß die freien Zerfallsformen in Schnitten durch die Haut leicht nachzuweisen und verhältnismäßig häufig sind. Inwieweit sie an der Infektion der Zecken beteiligt sind, kann erst entschieden werden, wenn diesbezügliche Untersuchungen an den Zecken überhaupt ausgeführt worden sind.

Zusammenfassung.

Die Kochschen Kugeln, Plasmakugeln, sind Entwickelungszustände oder Vermehrungsformen des für Küstenfieber charakteristischen Blutparasiten, zur Zeit noch Piroplasma parvum genannt und somit spezifisch für die Krankheit. Die Vermehrungsformen sind eng beteiligt an den sekundären Metastasenbildungen in der Leber, Lunge, Niere, Herz, Ulcerationen im Magendarmkanal etc., indem die Endothelien durch die Einwanderung dieser Elemente verändert werden. Im Anschluß an eine Endarteriitis productiva stellen sich Blutungen, Zellinvasionen, Proliferationen mit Vermehrung der Kochschen Kugeln ein. Die Deduktionen von Martin Mayer inbezug auf den genetischen Zusammenhang der Kochschen Kugeln zum Küstenfieber stehen somit zu meinen Ansichten in Widerspruch.

Erklärung der Tafeln I—III.

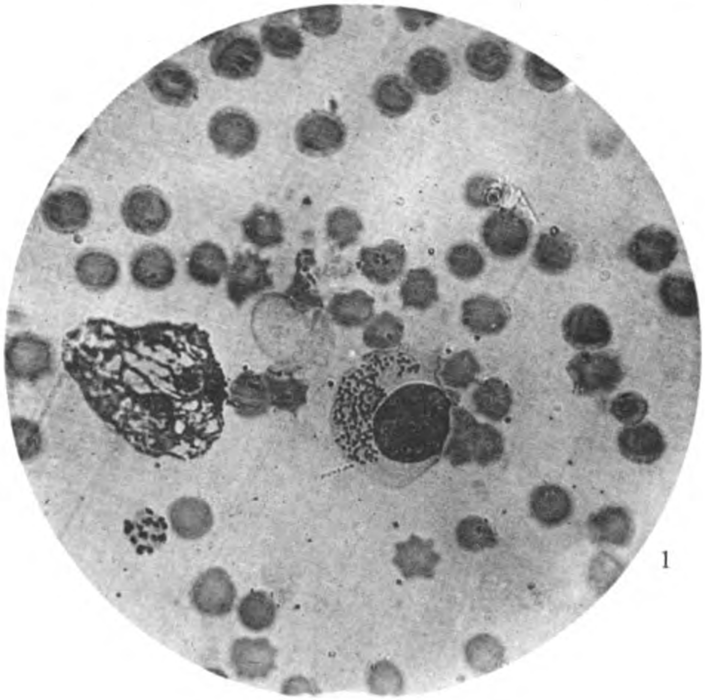
Mikrophotogramme. Milztupfpräparate. Vergrößerung ca. 1000-fach.
Fig. 1. Lymphoidzelle mit Differenzierung in Parasiten und Plasmarest.
Fig. 2. Freie differenzierte Kochsche Kugel.
Fig. 3, 4, 5. Schizogonie von „freien" Kochschen Kugeln.
Fig. 6. Schizogonie, intracelluläre, und freie Vermehrungsformen von Piroplasma parvum.

Digitized by Google

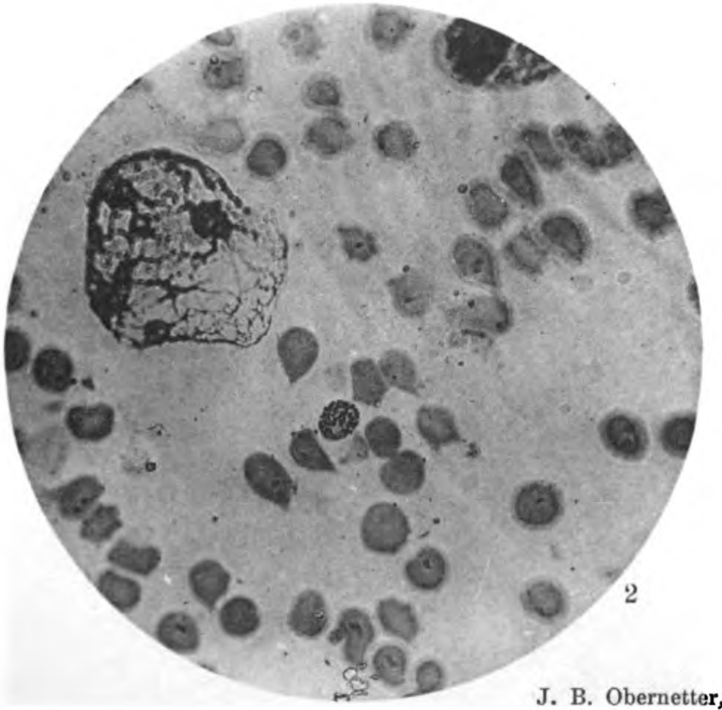
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Meyer, *Genese und Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln.*



1



2

J. B. Obernetter, München.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

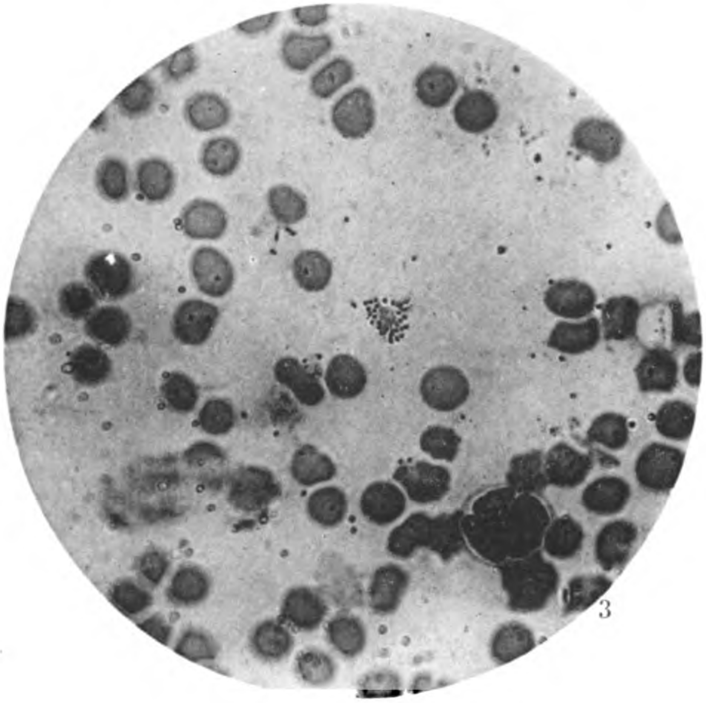
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

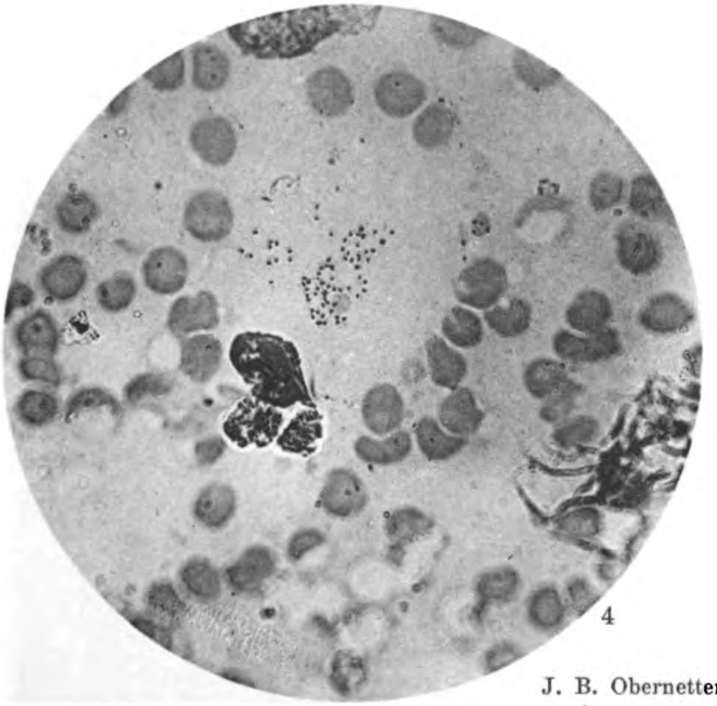
Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Meyer, *Genese und Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln.*



3



4

J. B. Obernetter, **München.**

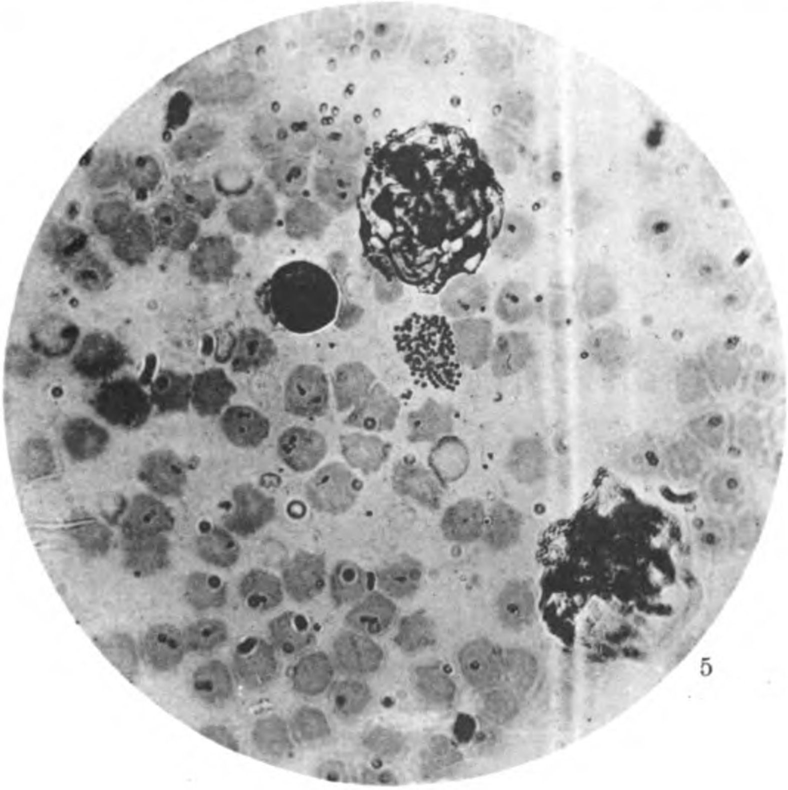
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google

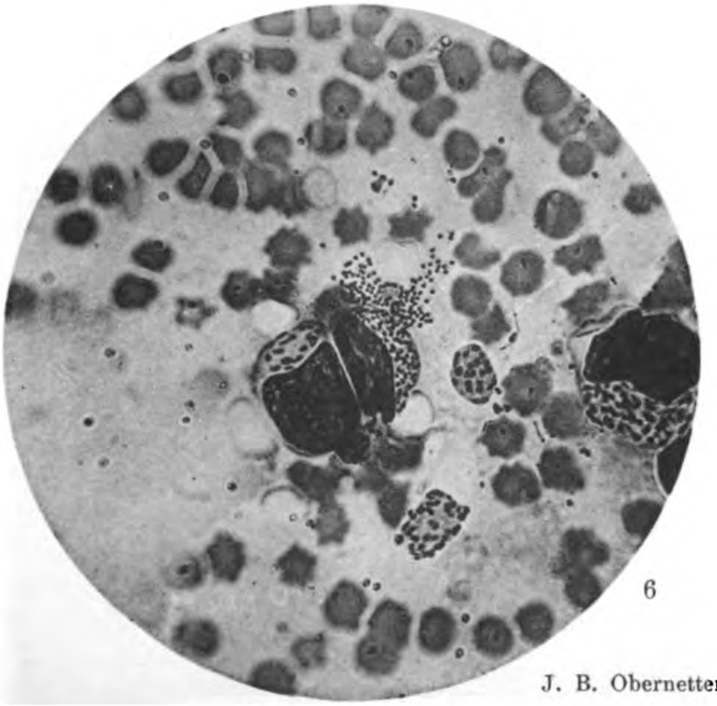
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN



5



6

J. B. Obernetter, **München.**

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Ueber die Verimpfbarkeit des Ulcus venereum auf die Hornhaut[1]).

[Aus der syphilologischen und dermatologischen Klinik der Kgl. Universität Turin (Vorstand: Prof. S. Giovannini).]

Von Dr. **Arturo Fontana,** Oberassistenten.

Die Verimpfung des Ulcus venereum auf die Hornhaut, welche Sapuppo[2]) bei Kaninchen und Thibierge, Ravaut und Le Sourd[3]) ohne Erfolg bei Affen versucht haben, ist mir bereits vor zwei Jahren gelungen, und ich habe seinerzeit die entsprechenden Resultate veröffentlicht[4]).

Daraufhin habe ich meine Versuche auf diesem Gebiete fortgesetzt und will die erzielten Resultate hier kurz mitteilen.

Unter einer Gesamtzahl von 25 Inokulationen, welche eine erste Reihe von Versuchen bilden, können nur 7 als positiv ausgefallen betrachtet werden, indem auf die Einimpfung die Entwickelung einer Keratitis folgte.

Bei einem dieser Versuche hatte ich den Eiter von primären venerischen Geschwüren der Genitalien, bei den übrigen den weniger unreinen Eiter aus experimentell durch Verimpfung erzeugten Geschwüren an der Innenfläche der Oberschenkel der Patienten inokuliert.

Bei diesen positiv ausgefallenen Versuchen habe ich nicht, wie früher, das Auge enukleiert, sondern die Keratitis sich selbst überlassen, um den Verlauf und den Ausgang derselben verfolgen zu können. Ich konnte dabei folgendes beobachten:

Bereits nach 12—16 Stunden beobachtet man in der Conjunctiva bulbaris große Gefäße, welche gegen die an den Impfungsstellen leicht getrübte Hornhaut emporsteigen. An den beiden folgenden Tagen werden die Erscheinungen ausgesprochener; die Hyperämie am Limbus steigert sich, die Hornhauttrübung wird intensiver und das Hornhautepithel hebt sich an einigen Stellen empor.

Am 4. und 5. Tage beobachtet man auf der Hornhaut hier und da kleine Geschwürchen, die Conjunctiva bulbaris entzündet sich, wird ödematös, und es sammelt sich eine ziemliche Menge eines eiterigen Sekretes an den Lidrändern und am inneren Augenwinkel an; zu gleicher Zeit erscheint die Conjunctiva palpebralis entzündet und mit einem eitrigen Katarrh belegt.

Während des 7. und 8. Tages bleibt der Zustand sozusagen stationär; je nach den einzelnen Fällen sieht man bald ein, bald mehrere Geschwürchen; die Hornhauttrübung ist stets eine intensive.

Am 9. und 10. Tage zeigen die Geschwürchen die Tendenz, kleiner zu werden; die Menge des Eiters nimmt ab und die Bindehautentzündung verliert an Intensität.

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl (Turin).

2) Sapuppo, E., L'ulcera molle negli animali. (Giorn. ital. d. malatt. vener. 1898. p. 43.)

3) Thibierge, G., Ravaut, P., et Le Sourd, L., Chancre simple expérimentale. (Ann. de dermat. et syphil. 1905. p. 753.)

4) Fontana, A., Sulla inoculabilità del bacillo di Ducrey nella cornea del coniglio. Nota preventiva. (Gazzett. d. ospedali e d. clin. 1908. No. 122.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den folgenden Tagen schreitet der ganze Prozeß gewöhnlich zur Heilung.

Nur bei einem Kaninchen trat am 12. Tage ein neues Geschwürchen auf, begleitet von einer Exazerbierung der übrigen Erscheinungen; diese nahmen während der folgenden 5 Tage noch an Intensität zu und blieben während weiterer 5 Tage stationär. Die vollständige Heilung trat erst $1\frac{1}{2}$ Monate nach der Inokulation ein; dabei blieb aber auf der Hornhaut als Zeichen der überstandenen Krankheit ein sehr deutlicher weißer Narbenfleck zurück.

Bei den übrigen Versuchen trat die Heilung gewöhnlich 20—25 Tage nach der Inokulation ein; stets blieb aber eine leichte Trübung der Hornhaut zurück.

Um festzustellen, ob eine Reinfektion der geheilten Augen möglich war, habe ich folgende Versuche angestellt, bei denen ich ebenfalls den Eiter aus experimentellen (erste Ueberimpfung) Geschwüren auf der Innenfläche der Oberschenkel von Kranken anwendete.

Ich machte bei einem Kaninchen beide Hornhäute wund und strich darüber Eiter aus einem 5 Tage alten Geschwür. An beiden Seiten beobachtete ich die Entwickelung einer intensiven Keratitis, die Bildung von Geschwürchen und die Entstehung einer Conjunctivitis. Die Heilung trat nach einem Monate ein.

49 Tage nach der Heilung wurden die beiden Hornhäute desselben Kaninchens wieder mit Eiter aus einem 5 Tage alten experimentellen Geschwür am Oberschenkel inokuliert und es entwickelte sich wieder an beiden Seiten eine Keratitis, welche links in 17 und rechts in 14 Tagen heilte.

43 Tage nach der Heilung wurde eine dritte Inokulation bei demselben Kaninchen, und zwar mit Eiter aus einem 3 Tage alten experimentellen Geschwür ausgeführt. Das Resultat war wieder positiv; die Affektion zeigte aber leichtere Symptome und einen milderen Verlauf, so daß die Hornhautläsion innerhalb 12 Tagen gänzlich verschwand.

Diese Versuche zeigen, daß man bei einem und demselben Kaninchen durch Inokulation von Eiter aus Ulcus molle mehrmals eine Keratitis erzeugen kann, und daß dabei jede neue Affektion einen geringeren Grad von Intensität aufweist, als die vorige. Dies entspricht der von Thibierge, Ravaut und Le Sourd bei Affen gemachten Beobachtung, daß bei wiederholten Verimpfungen von Eiter aus Ulcus molle auf eine und dieselbe Stelle des Lidrandes die Infektion jedesmal schwächer ist, so daß die vierte Reinokulation gewöhnlich negativ ausfällt.

Ich habe ferner Versuche angestellt, um zu erforschen, ob die Infektion von einem Kaninchen auf ein anderes übertragen werden konnte. Zuerst benutzte ich zur Verimpfung das durch einfache Abschabung von positiv infizierten Hornhäuten gewonnene Material; die Erscheinungen, die auf diesem Wege hervorgerufen wurden, waren aber so gering und vorübergehend, daß ich diese Methode verließ und zur Einimpfung von Hornhautstückchen in die Vorderkammer des Auges meine Zuflucht nahm.

Ich machte somit bei einem Kaninchen die rechte Hornhaut in der Nähe des Limbus stark wund und strich darüber den Eiter eines 5 Tage alten und noch nicht behandelten Ulcus molle am Scheideneingang einer Frau. Das Resultat war positiv: am 6. Tage wurde das Auge herausgenommen, die Hornhaut in kleine Stückchen zerschnitten,

Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

und einige dieser Stückchen in der gewöhnlichen Weise in die Vorderkammer beider Augen eines Kaninchens und eines Meerschweinchens eingeführt, während der übrige Teil der Hornhautstückchen für eventuelle weitere Untersuchungen aufbewahrt wurde. Beim Meerschweinchen beobachtete ich keine bemerkenswerten Erscheinungen; beim Kaninchen entwickelte sich hingegen am rechten Auge eine typische Keratitis. Dieses Auge wurde am 5. Tage ennukleiert und ein Stückchen der kranken Cornea in die Vorderkammer beider Augen eines dritten kleinen Kaninchens eingeführt. Auch bei diesem entwickelte sich am rechten Auge eine Keratitis, welche wie die anderen verlief.

Am 6. Tage hatte ich Gelegenheit, die Affektion mit einem Binokularmikroskop nach Zapwsky näher und sorgfältig zu untersuchen und fand dabei an der Inokulationsstelle ein kraterförmiges, bis zur Vorderkammer eindringendes Geschwür mit erhabenen Rändern und mit von reichlichem Eiter bedeckten Grunde; ein dichtes, am Zentrum kontinuierliches und an der Peripherie punktförmiges Infiltrat in der oberen Hälfte der Hornhaut; eine starke Entzündung mit Oedem der Conjunctiva bulbaris; eine Entzündung und Eiterung der Conjunctiva palpebralis, jedoch ohne jede Geschwürsbildung. Die Regenbogenhaut war in den sichtbaren Teilen intakt; der Humor aqueus klar.

Am 7. Tage wurde das Auge herausgenommen, die Hornhaut in Stückchen zerschnitten und mit diesen mehrere Inokulationsversuche am Lidrande, am Penis und am Ohr vom Kaninchen gemacht, welche aber durchweg negativ ausfielen.

Die Spezifizität der durch die erwähnten Verimpfungen erzeugten Keratitis ging daraus hervor, daß ich mehrmals in der Dicke der erkrankten Hornhaut den Streptobacillus Ducrey-Unnas nachweisen konnte. Um jedoch die Sache noch sicherer zu stellen, versuchte ich durch dieses Material ein Ulcus molle beim Menschen zu erzeugen, was mir auch nach verschiedenen Versuchen in einem Falle in unbestreitbarer Weise gelang.

Bei einem 25-jährigen Kranken, welcher wegen eines Ulcus molle an der Balanopräputialfurche und einer vereiterten Adenitis inguinalis der rechten Seite in die Klinik aufgenommen worden war, wurde durch Verimpfung auf die Innenfläche des rechten Oberschenkels ein am 4. Tage nach der Inokulation auftretendes typisches Geschwür erzeugt, in dessen Eiter zahlreiche Streptobacillen Ducrey-Unnas nachweisbar waren. 9 Tage nach dem Auftreten dieses experimentellen Geschwüres wurde der Eiter desselben auf die wund gemachte Hornhaut des linken Auges eines Kaninchens getragen, bei welchem sich auch eine Keratitis entwickelte. Am 5. Tage wurde mit Material aus dieser Keratitis ein an Syphilis erkrankter Patient inokuliert: Nach sorgfältiger Desinfektion der Haut mit Seife und Alkohol wurden auf der medialen Fläche des rechten Schenkels zwei oberflächliche Inzisionen gemacht und mit dem durch Abschabung des Keratitisherdes des Kaninchens gewonnenen Material infiziert. Am Abend desselben Tages konnte man schon eine Rötung der Inokulationsstellen beobachten. Am nächsten Morgen war die Rötung intensiver geworden und von Oedem begleitet und man beobachtete eine Andeutung von Eiterung; am 4. Tage war eine reichliche Eiterung und eine intensive Entzündung der Ränder vorhanden; am 5. Tage konnte man ein typisches, 3 mm breites und 4 mm langes Ulcus molle beobachten und im Exsudat desselben zahlreiche Streptobacillen Ducrey-Unnas nachweisen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mit dem Eiter aus diesem Geschwür wurden die Hornhäute von 3 Kaninchen infiziert, von denen 2 mit einer Keratitis darauf reagierten.

Bei diesem Versuch wurden somit folgende Passagen des Virus des Ulcus molle ausgeführt, und zwar stets unter Erhaltung der Aktivität desselben:

1) vom Menschen auf die Kaninchenhornhaut;
2) von der Kaninchenhornhaut auf den Menschen;
3) von dem Menschen auf die Kaninchenhornhaut.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen scheinen somit zu beweisen, daß das Virus des Ulcus molle auf die Kaninchenhornhaut verimpfbar ist, indem in derselben die Infektion zustande kommen und eine charakteristische eiterige Keratitis mit Bildung von Geschwüren erzeugen kann.

Nachdruck verboten.

Zur Kenntnis der Vogeltänien Mittelrusslands.

Von **N. Neslobinsky**, stud. med. in St. Petersburg.

Mit 19 Figuren.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. N. Cholodkovsky habe ich eine Anzahl der von mir im Gouvernement Twer gesammelten Vogeltänien systematisch bearbeitet, und erlaube mir hier die Hauptresultate dieser Untersuchungen mitzuteilen.

Die Cestoden wurden in folgenden Vogelspecies gefunden:

Gallus domesticus	Choanotaenia infundibulum Goeze.
Tetrao urogallus	Davainea globocaudata Cohn.
Vanellus cristatus	Choanotaenia variabilis Rud.
Totanus ochropus	Dilepis ochropodis n. sp.
Columba palumbus	Choanotaenia arquata Clerc.
Motacilla flava	Choanotaenia borealis Krabbe.
Caprimulgus europaeus	Dilepis caprimulgina n. sp.
Cypselus apus	Dilepis cypselina n. sp.
Oriolus galbula	Anonchotaenia oriolina Chol.
	Davainea compacta Clerc.
Dendrocopus medius	Davainea frontina Duj.
Drycopus martius	Davainea frontina Duj.
Turdus iliacus	Dilepis brachyarthra Chol.[1]).
Turdus pilaris	Dilepis brachyarthra Chol.
Turdus viscivorus	Dilepis brachyarthra Chol.
	Hymenolepis serpentulus Schr.
Turdus musicus	Dilepis brachyarthra Chol.
	Choanotaenia microphallos Krabbe.
Turdus merula	Dilepis brachyarthra Chol.
Fringilla coelebs	Anonchotaenia clava Cohn.
Emberiza citrinella	Biuterina meropina Fuhrm.
Alauda arborea	Biuterina meropina Fuhrm.
Sturnus vulgaris	Haploparaskis[2]) Dujardini Kr.
Corvus cornix	Dilepis brachyarthra Chol.

1) Diese Species, die von Fuhrmann, Die Cestoden der Vögel (Zool. Jahrb. Suppl. Bd. X. 1908. Heft 1), für identisch mit D. undulata Schr. gehalten wird, halte ich für verschieden davon, was ich in einer späteren Arbeit näher zu beweisen beabsichtige.

2) Emendatio von Aploparaskis Clerc, da nach der mündlichen Mitteilung Clercs an Herrn Prof. Cholodkovsky der Name Aploparaskis von den griechischen Worten ἁπλοῦς und παρασκευή abgeleitet wird.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Corvus monedula	Dilepis monedulae n. sp.
	Choanotaenia parina Kr.
	Choanotaenia galbulae Rud.
Chelidon urbica	Anomotaenia hirundina Fuhrm.
	Anomotaenia rustica n. sp.
Hirundo rustica	Anomotaenia rustica n. sp.

Wie aus diesem Verzeichnis zu ersehen ist, erweisen sich fünf von den aufgefundenen Species als neu, und will ich hier also die Charakteristik derselben geben.

Dilepis caprimulgina n. sp.

Die Strobila ist 5 cm lang; ihre maximale Breite beträgt 1,1 mm. Der Scolex (Fig. 1) ist 0,24 mm breit und mit einem kurzen und dicken, an der Ansatzstelle der Haken etwas aufgeblähten Rostellum versehen; die Saugnäpfe sind wohlentwickelt, ihr Diameter beträgt 0,106 mm.

Fig. 1.

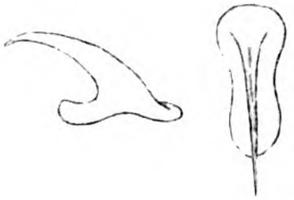
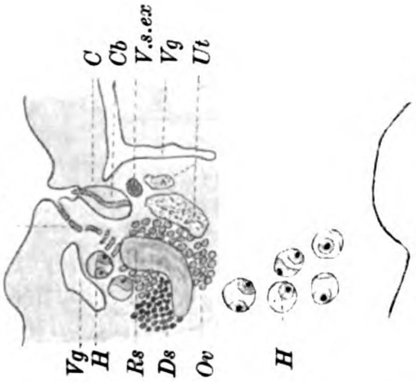


Fig. 2.

Fig. 3.


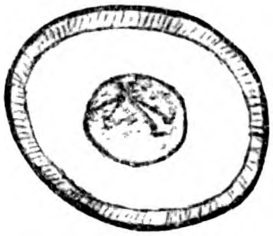


Fig. 4.

Die 34 Haken (Fig. 2) sitzen in 2 Reihen, je 17 in der Reihe; die Gestalt und Größe der Haken beider Reihen (0,033 mm) sind gleich. Der Hals ist kurz, die Proglottiden im allgemeinen breiter als lang, werden aber nach hinten immer länger, so daß das letzte stumpf dreieckige Glied etwas länger als breit ist.

Die 7 dorsal gelagerten Hoden (Fig. 3) werden durch den Dotterstock in zwei Gruppen geteilt, wobei die antiporale Gruppe etwas größer als die porale ist. Das Vas deferens bildet vor dem Eintritt in den Cirrussack eine kurze Vesicula seminalis externa; im Cirrussack macht dasselbe einige Windungen ohne eine eigentliche Vesicula seminalis interna zu bilden. Der Cirrussack ist oval, 0,16 mm lang; der Cirrus ist unbewehrt und tritt meist aus der Geschlechtskloake nach außen hervor. Der schwach gelappte Dotterstock liegt an der Mittellinie am hinteren Rande der Proglottis; dicht vor ihm befindet sich das 0,11 mm breite, deutlich zweilappige Ovarium. Vor einem der Ovariallappen liegt die kleine Schalendrüse. Das große Receptaculum seminis geht von der antiporalen Seite des Dotterstockes, sich allmählich erweiternd, nach vorne; nachdem es die Höhe des Cirrussackes erreicht hat, bildet es

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eine starke Anschwellung, biegt sich nach der poralen Seite um und geht in die dünne Vagina über. Die Gesamtlänge des Receptaculum seminis beträgt 0,16 mm. Die Vagina macht hinter dem Cirrussacke einige spiralige Windungen. Der Uterus hat die Gestalt eines quergelagerten Sackes, der fast die ganze reife Proglottis ausfüllt. Die zahlreichen Eier (Fig. 4) sind 0,04 mm, die Oncosphäre 0,02 mm breit, die Haken derselben 0,011 mm lang.

Dilepis cypselina n. sp.

Die Strobila ist bis zu 40 mm lang, bei einer Maximalbreite von 0,64 mm. Der starke, 0,35 mm breite Scolex (Fig. 5) trägt wohlentwickelte (0,15 mm breite) rundliche Saugnäpfe und ein großes (0,13 mm langes, 0,16 mm breites) Rostellum. Die Mehrzahl der Haken (Fig. 6) waren an meinem Exemplar leider abgefallen, doch muß ihre Anzahl (in beiden Reihen), nach den dicht beisammen sitzenden restierenden Haken zu urteilen, etwa 80 sein. Die Haken der oberen Reihe (Fig. 6a) sind 0,05 mm, die der unteren (Fig. 6b) 0,023 mm lang. Was die Proglottiden anlangt, so sind dieselben trapezförmig, die vordersten sehr kurz, die hintersten aber etwas länger als breit.

Fig. 5.

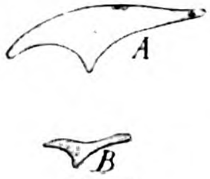


Fig. 6.

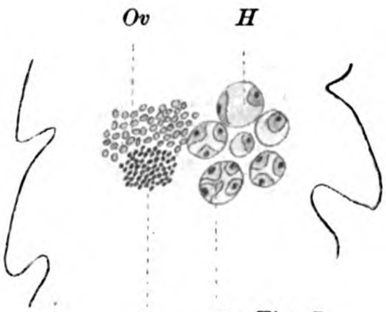


Fig. 7.

Fig. 8.

Die 11 Hoden (Fig. 7) nehmen $^2/_3$ der Dorsalfläche der Proglottis ein und haben einen Durchmesser von 0,05 mm. Der Cirrussack liegt hinter dem großen Ventralgefäß, etwas lateralwärts von demselben, und enthält 3—4 starke Windungen vom Vas deferens. Er hat eine birnförmige Gestalt und ist 0,07 mm lang. Der männliche Geschlechtsgang mündet in einen trichterförmigen Geschlechtssinus ein. Das Ovarium liegt etwa in der Mitte der Proglottis und ist ca. 0,12 mm breit. Der 0,072 mm breite Dotterstock liegt in der Mittellinie dicht hinter dem Ovarium. Beide sind rundlich und haben keine Lappen. Die Vagina verläuft neben dem männlichen Geschlechtsgange und mündet mit demselben in den Geschlechtssinus ein. Der Uterus, wenn er noch nicht ganz reif ist, hat die Gestalt eines quergelagerten, im Vorderteile der Proglottis liegenden, grobkammerigen Sackes; der reife Uterus ist birnförmig und mit seinem stumpfen Vorderende nach vorne gerichtet. Die rundlichen Eier (Fig. 8) sind 0,02 mm breit.

Dilepis monedulae n. sp.

Die Strobila erreicht eine Länge von 46 mm, bei der Maximalbreite von 2,5 mm. Der Scolex (Fig. 9) ist sehr groß (0,742 mm breit) und trägt große rundliche Saugnäpfe, deren äußeres Diameter 0,21, das innere aber 0,106 mm beträgt. Die abgeflachte Scheitelfläche trägt ein starkes konisches (0,106 mm langes, an der Basis 0,264 mm breites) Rostellum. Die Gesamtzahl der Haken beträgt 40, indem die Größe und Gestalt

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

derselben (0,06 mm Länge) in beiden Reihen (Fig. 10) gleichartig sind. Der Hals ist kurz und dick; die Proglottiden sind zuerst sehr kurz und breit (1 : 20); am Ende des zweiten Drittels der Strobila erreichen sie ihre maximale Breite und werden 0,42 mm lang; die hintersten sind etwas weniger breit und bis 0,53 mm lang. In der ganzen Strobila sind die Proglottiden breiter als lang.

Fig. 9.

Fig. 10.

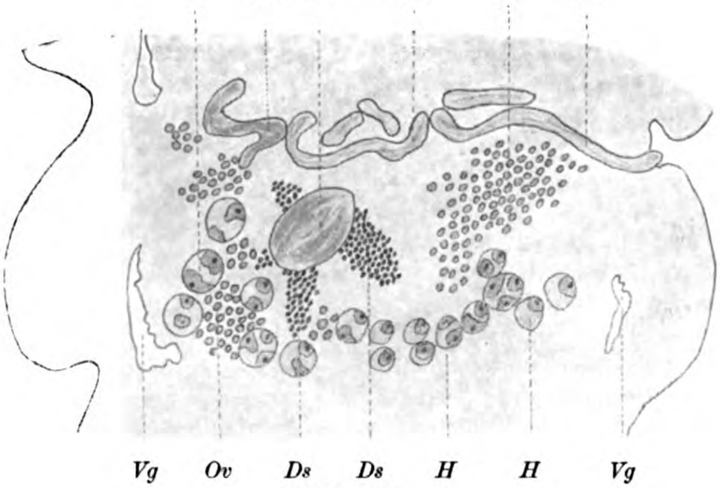


Fig. 11.

Die 25 annähernd ovalen (0,066 : 0,043 mm) Hoden (Fig. 11) liegen an der Dorsalfläche dem Hinterende der Proglottis entlang, indem die lateralen Bläschen merklich mehr nach vorne sich erstrecken. Das am Vorderende der Proglottis verlaufende Vas deferens macht einige starke Windungen, die eine Vesicula seminalis externa gleichsam ersetzen. Der Cirrussack ist wurstförmig und öffnet sich, indem er sich etwas nach vorne wendet, am Vorderende der Proglottis; er ist 0,23 mm lang und 0,033 mm breit und enthält in seinem hinteren Teile eine kleine Vesi-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

cula seminalis interna. Der eingestülpte Cirrus ist sehr kurz und dick und macht im Cirrussacke starke Windungen. Das Ovarium ist sehr groß und nimmt, an der Ventralfläche liegend, die ganze Breite des Vorderrandes der Proglottis ein. Es besteht aus zwei durch eine Querkommissur verbundenen Lappen, die fast bis zum Hinterrande der Proglottis reichen. Der gelappte Dotterstock ist verhältnismäßig klein (0,15 mm breit) und liegt an der Mittellinie hinter der Querkommissur des Ovariums. Zwischen dem Ovarium und dem Dotterstock liegt ein kugelförmiges, 0,13 mm breites Receptaculum seminis. Der reife Uterus nimmt die ganze Proglottis ein und enthält tausende rundliche, 0,026 mm breite Eier.

Diese Species erscheint für die Helminthenfauna der von mir untersuchten Gegend besonders charakteristisch, da Corvus monedula in der Umgebung von Twer ein Standvogel ist.

Dilepis ochropodis n. sp.

Der Wurm ist bis 38 mm lang bei einer Maximalbreite von 3 mm. Der Scolex (Fig. 12) ist 0,265 mm breit und trägt vier starke (0,1272 mm

Fig. 12.

Fig. 13.

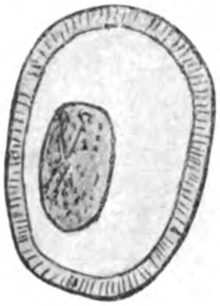


Fig. 15.

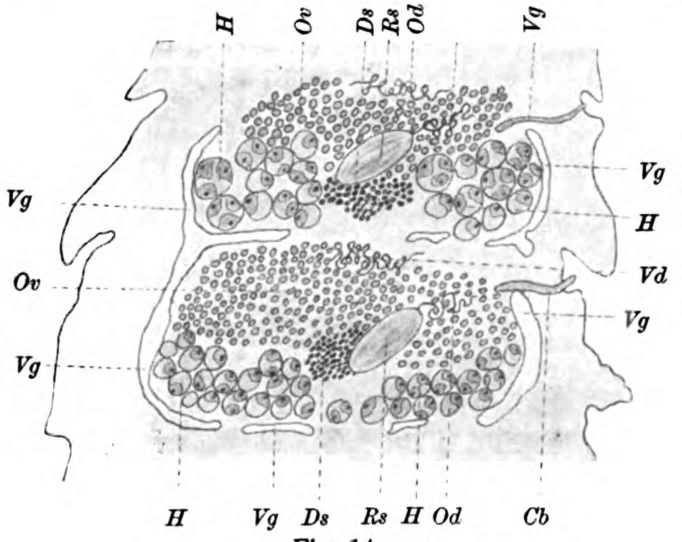


Fig. 14.

breite) Saugnäpfe. Das starke, 0,106 mm breite und 0,053 mm lange Rostellum bildet eine starke muskulöse Anschwellung an der Stelle des Ansatzes der Haken. Die letzteren sind bis 0,043 mm lang (Fig. 13). Was die allgemeine Gestalt dieser Species anlangt, ist dieselbe derjenigen von Trichocephaloides inermis Sinitzin sehr ähnlich.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der Hals ist 0,2332 mm breit; im hinteren Teile der ersten Hälfte der Strobila erreicht die Breite der Proglottiden nur 0,424 mm, im hinteren Teile des zweiten Drittels 1,5 mm, im dritten Viertel bis 3 mm; zum Hinterende der Strobila wird sie aber immer kleiner (bis 2 mm). Die jungen Glieder sind etwa quadratisch, mit der Reife wird aber ihre Breite immer größer im Vergleich mit der Länge. Die Hoden (Fig. 14) (bis 50) liegen dicht beieinander (so daß ihre Form etwas unregelmäßig wird) am Hinterrande der Proglottis und sind etwa 0,056—0,076 mm groß. Das Vas deferens bildet an der Mitte des Vorderrandes der Proglottis sehr viele enge, dicht gelagerte Schlingen, die an der Poralseite immer breiter und länger werden. Der Cirrussack liegt lateralwärts von den großen Exkretionsgefäßen und hat die Gestalt eines langen und engen Kanales (0,18 mm lang, 0,0318 mm breit). Das Vas deferens macht im Cirrussacke viele Windungen. Der 0,1155 lange und 0,0165 mm breite Cirrus ist unbewaffnet, ragt aus dem Geschlechtssinus hervor und ist an seiner Basis etwas angeschwollen.

Das Ovarium erstreckt sich durch den ganzen Vorderrand der Proglottis bis zu den großen Exkretionsgefäßen; der Dotterstock bildet einen ähnlichen Streifen hinter dem Ovarium und nimmt etwa $^2/_3$ der Breite der Proglottis ein. Zwischen dem Ovarium und dem Dotterstocke liegt das ovale (0,16 : 0,067 mm) Receptaculum seminis. Die Vagina beginnt vom letzteren und bildet zuerst ein Knäuel von starken Windungen, um dann fast gerade zu gehen; sie verläuft als ein breiter Kanal hinter dem Cirrussack, wendet sich scharf nach vorne und mündet in den Geschlechtssinus. Der reife Uterus füllt die ganze Proglottis aus und enthält Tausende von ovalen (0,04 mm langen) Eiern (Fig. 15). Die Oncosphaera ist 0,0264 mm lang.

Anomotaenia rustica n. sp.

Die mir zur Verfügung stehenden Exemplare dieser Species sind höchstens 40 mm lang und 3 mm breit. Der 0,392 mm breite Scolex (Fig. 16) trägt vier verhältnismäßig kleine Saugnäpfe, deren äußeres Diameter 0,1155 mm, das innere aber 0,066 mm beträgt. Das sehr starke Rostellum ist halbkugelförmig, 0,106 mm lang und 0,159 mm breit und trägt 42 0,0495 mm lange Haken (Fig. 17) in zwei Reihen. Ein Hals fehlt vollständig. Die ersten Proglottiden sind 0,212 mm lang und 0,681 mm breit und werden nach hinten immer länger, so daß am Hinterende der Strobila ihre Breite nur wenig ihre Länge übertrifft.

Die Anlagen der Geschlechtsorgane (Fig. 18) erscheinen schon in den vorderen Proglottiden. Die etwa 100 Hoden nehmen den hinteren Teil der Dorsalfläche ein und sind von ovaler Form (0,106 mm lang). Das Vas deferens macht am Vorderrande des Cirrussackes (innen und außen desselben) viele Windungen. Der Cirrussack ist 0,382 mm lang und öffnet sich im vordersten Viertel des Seitenrandes der Proglottis. Der Geschlechtssinus liegt in einer stark hervortretenden Papille. Der Cirrus ist 0,276 mm lang und 0,0424 mm breit und trägt an seinem freien Ende einen Kranz von äußerst kleinen Stacheln. Das völlig entwickelte Ovarium hat die Gestalt einer Rosette und liegt im Zentrum der Ventralfläche der Proglottis. Der 0,212 mm breite Dottersack liegt in der Mitte des Ovariums und hat die ungefähre Gestalt eines Kranzes, innerhalb dessen die Schalendrüse und der Ovidukt liegen. Vor dem Dotterstock und hinter dem Vorderrande des Ovariums liegt ein großes, 0,318 mm breites Receptaculum seminis. Die von demselben beginnende Vagina ist 0,0742 mm breit, macht 2—3 starke Windungen und geht hinter

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dem Cirrussacke zum Geschlechtssinus. Der reife Uterus bildet einen die ganze Proglottis ausfüllenden Sack und enthält zahllose ovale (0,053 mm lange) Eier (Fig. 19).

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 19.

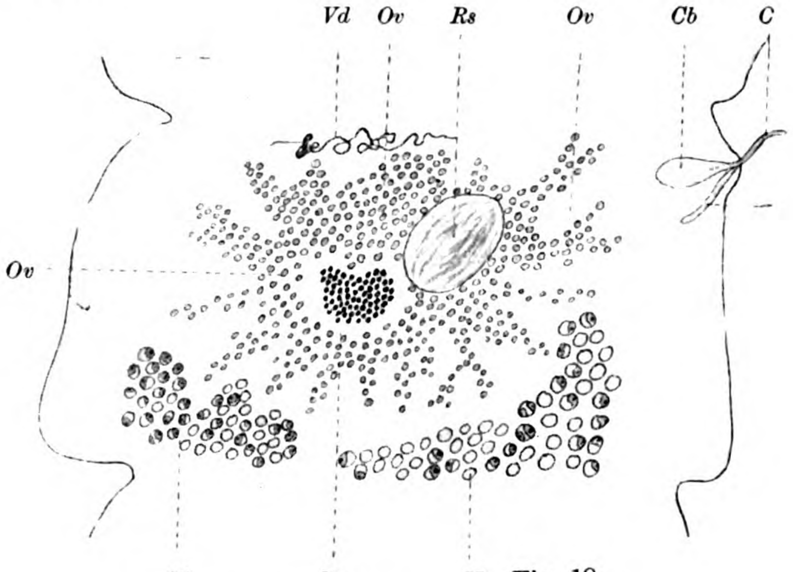


Fig. 18.

Figurenerklärung.

Die Figg. 1—4 beziehen sich auf Dilepis caprimulgina.
Die Figg. 5—8 beziehen sich auf Dilepis cypselina.
Die Figg. 9—11 beziehen sich auf Dilepis monedulae.
Die Figg. 12—15 beziehen sich auf Dilepis ochropodis.
Die Figg. 16—19 beziehen sich auf Anomotaenia rustica.

Bedeutung der Buchstaben: *H* Hoden, *Vd* Vas deferens, *C* Cirrus, *Cb* Cirrusbeutel, *Ov* Ovarium, *Ds* Dotterstock, *Rs* Receptaculum seminis, *Vg* Vagina, *V.s.ex* Vesicula seminalis externa, *Ut* Uterus.

Nachdruck verboten.

Weiteres über die Magensaftanaphylaxie[1]).

[Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. Universität Genua.
Vorsteher: Prof. Edoardo Maragliano.]

Von Prof. Dr. **Spiro Livierato.**

In einer früheren Arbeit[2]) habe ich über die Untersuchungen berichtet, welche ich über den Magensaft Magenkrebskranker ausgeführt habe, um

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl, Turin.

2) Livierato, Spiro, La anafilassia da succo gastrico (applicazione di essa alla diagnosi del carcinoma gastrico). (Rif. med. 1910. No. 23.) — Die Magensaftana-

Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

festzustellen, wie sich derselbe in bezug auf das Eintreten von anaphylaktischen Erscheinungen verhält.

Diese Untersuchungen waren die ersten, welche mit dem Zweck ausgeführt wurden, die Herbeiführung und das Eintreten von Erscheinungen von Magensaftanaphylaxie zur Diagnose des Magenkrebses beim Menschen zu verwerten.

Zu diesen Untersuchungen über diese Anaphylaxie, welche ich Magensaftanaphylaxie nannte, um sie von der Serumanaphylaxie zu unterscheiden, mit welcher sie vollständig analog ist, und von welcher sie sich nur dadurch unterscheidet, daß die anaphylaktischen Erscheinungen nicht durch Blutserum, sondern durch Magensaft herbeigeführt werden, wurde ich durch theoretische Betrachtungen veranlaßt, indem es mir a priori schien, der Magensaft müsse hier bessere Dienste leisten als das Blutserum. In der erwähnten Arbeit habe ich, nachdem ich die Herkunft der einzelnen Magensäfte und der einzelnen Krebsextrakte und die Art und Weise der Herstellung derselben, die Modalitäten der subduralen Einspritzungen und der Vorbereitung der Tiere angeführt hatte, die Resultate meiner Versuche mit der subduralen Injektion von

a) Magensaft normaler Menschen, Magensaft Magenkrebskranker und Magensaft Magenulcuskranker bei gesunden Meerschweinchen;

b) Magensaft normaler Menschen, Magensaft Magenkrebskranker und Magensaft Magenulcuskranker bei durch Behandlung mit Krebsextrakten vorbereiteten Meerschweinchen beschrieben.

Aus diesen Versuchen zog ich folgende Schlußfolgerungen:

1) daß der Magensaft normaler Menschen, auf subduralem Wege eingeimpft, selbst in der Dosis von 1 ccm auf gesunde Meerschweinchen keine Giftwirkung ausübt;

2) daß hingegen der Magensaft von Magencarcinomkranken, subdural eingespritzt, selbst in der Dosis von 0,1 ccm auf gesunde Meerschweinchen eine äußerst starke toxische Wirkung, selbst bis zur Herbeiführung des Todes, ausübt;

3) daß die minimale, für gesunde Meerschweinchen auf subduralem Wege unschädliche Dosis von Magensaft Magencarcinomkranker 0,05 ccm entspricht;

4) daß die subdurale Einspritzung der minimalen Dosis (0,05 ccm) von Magensaft Magenkrebskranker bei in geeigneter Weise mit wässerigem Mammacarcinomextrakt vorbereiteten Meerschweinchen das sofortige Auftreten ausgesprochener Symptome der typischen Anaphylaxie bewirkt;

5) daß die subdurale Einspritzung derselben Dosis (0,05 ccm) von Magensaft normaler oder an Ulcus pepticum ventriculi leidender Menschen bei in derselben Weise mit wässerigem Carcinomextrakt vorbereiteten Meerschweinchen keine anaphylaktischen Erscheinungen hervorruft;

6) daß auch viel höhere Dosen (bis 0,5 ccm) von Magensaft normaler Menschen unter denselben Umständen keine anaphylaktischen Symptome herbeiführt.

Aus diesen Resultaten zog ich die synthetische Schlußfolgerung, daß die durch den Magensaft der Magencarcinomkranken hervorgerufene anaphylaktische Reaktion — bei den bisher ausgeführten Versuchen und untersuchten Fällen — als für das Magencarcinom streng spezifisch zu betrachten war, da sie durch Magensaft gesunder oder an Magenulcus leidender Menschen nicht bewirkt wurde. Ich behielt mir damals vor,

---

phylaxie; Anwendung derselben zur Diagnose des Magenkrebses. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910. p. 510.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Frage, durch welchen Mechanismus in meinen Fällen die anaphylaktische Reaktion eingetreten war, nach Vollendung weiterer Versuche erschöpfend zu beantworten, welche ich zwecks besserer Kenntnis des Phänomens, und besonders zwecks Untersuchung der anaphylaktischen Reaktion anzustellen beabsichtigte in bezug auf:

1) den Magensaft von Personen, welche ein Carcinom in einem anderen Organ haben;

2) den Magensaft normaler Menschen nach Berührung desselben mit Krebsgewebe;

3) den Magensaft Magencarcinomkranker, wenn derselbe auf mit demselben Magensaft oder mit demjenigen eines gleichen Kranken vorbereitete Tiere einwirkt.

* * *

Ich habe nun Untersuchungen und Versuche über die erste dieser Fragen ausgeführt und werde die Resultate im folgenden berichten.

Wirkung des Magensaftes von Krebskranken, bei denen der Krebs in einem anderen Organ als im Magen lokalisiert ist, auf normale und auf vorbereitete Meerschweinchen.

Der zu diesen Versuchen angewendete Magensaft wurde mir, dank der Gefälligkeit der Herren Kollegen Sapelli und Onorato, von zwei Gebärmutterkrebskranken aus der Frauenklinik und von einem an einem Krebs der rechten Backe leidenden Kranken aus der chirurgischen Universitätsklinik geliefert.

Diese Magensäfte wurden in derselben Weise gewonnen und hergestellt, wie ich sie in meiner vorigen Arbeit beschrieben habe. Was die Vorbereitung der Tiere (Meerschweinchen) anbetrifft, so wendete ich die langsame, reakutisierte Behandlung an, indem ich den Tieren eine subkutane Injektion von 4 ccm des Carcinomextraktes und 10 Stunden später eine weitere von 5 ccm desselben Extraktes machte und 24 Stunden nach dieser die anaphylaktische Prüfung ausführte, welche somit 24 Stunden nach einer Reakutisierung der Vorbereitung geschah.

Was die Technik der subduralen Einspritzung anbelangt, so verweise ich auf die Beschreibung in meiner vorigen Arbeit.

* * *

Aus meinem Versuchsprotokolle will ich folgende Tatsachen darstellen:

I.

Magensaft von A. Giuseppina, leidend an Uteruscarcinom.

a) Gesunde Meerschweinchen: subdurale Einspritzung von von 0,2 ccm bis auf 1 ccm steigenden Dosen.

b) Durch Mammacarcinomextrakt vorbereitete Meerschweinchen: subdurale Einspritzung von steigenden Dosen (0,2 bis 1,0 ccm.

Resultat: Sowohl bei den Meerschweinchen der Gruppe a wie bei denjenigen der Gruppe b beobachtet man keine bemerkenswerten Erscheinungen, abgesehen von einer leichten allgemeinen Depression nach der Einspritzung von 1 ccm.

II.

Magensaft von L. Amelia, leidend an Gebärmutterkrebs.

a) Gesunde Meerschweinchen: subdurale Einspritzung steigender Dosen (0,2—1,0 ccm).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b) Durch Mammacarcinomextrakt vorbereitete Meerschweinchen: subdurale Einspritzung steigender Dosen (0,2 bis 1,0 ccm).

Resultat: Man beobachtet bei beiden Gruppen nichts Bemerkenswertes.

III.

Magensaft von S. Angelo, leidend an Carcinom der rechten Backe.

a) Gesunde Meerschweinchen: subdurale Einspritzung von steigenden Dosen (0,2—1,0 ccm).

b) Durch Brustkrebsextrakt vorbereitete Meerschweinchen: subdurale Einspritzung von steigenden Dosen (0,2 bis 1,0 ccm).

Resultat: Es wurde nichts Bemerkenswertes beobachtet.

* * *

Zu gleicher Zeit mit diesen Versuchen mit den drei genannten Magensäften, in bezug auf die eventuelle Hervorrufung von anaphylaktischen Erscheinungen bei vorbereiteten Tieren, wurden Kontrollversuche in derselben Richtung mit dem Magensaft eines Magenkrebskranken ausgeführt, und dabei folgende Resultate erhalten:

IV.

Magensaft von L. Tommaso, leidend an Magenkrebs.

a) Gesunde Meerschweinchen: subdurale Einspritzung von steigenden Dosen (0,2—1,0 ccm) des Saftes.

Resultat: Die Einspritzung von 0,2 ccm ist wirkungslos. Die Einspritzung von 0,25 ccm bewirkt: starke Depression, allgemeine Parese, Harn- und Kotabgang, und Exitus letalis 20—30 Stunden nach der Einspritzung (2 Tiere von den 2 behandelten). Die Einspritzung von 0,5 ccm bewirkt äußerst starke Benommenheit, Harn- und Kotabgang und Exitus letalis 20—24 Stunden nach der Einspritzung (2 Tiere unter 3 behandelten).

Die Einspritzung von 1 ccm bewirkt den sofortigen Tod des Tieres.

b) Durch Mammacarcinomextrakt vorbereitete Meerschweinchen: subdurale Einspritzung von steigenden Dosen 0,2 bis 0,25—0,50 ccm).

Resultat: Die Einspritzung von 0,2 ccm ruft deutliche Erscheinungen der Anaphylaxie hervor, charakterisiert durch deutliche Benommenheit; die Tiere fallen auf eine Seite; die starke Benommenheit dauert 3—4 Minuten; darauf folgt allgemeines Zittern; dann erfolgt eine geringe Besserung; die Tiere bleiben jedoch benommen und leidend, und sterben durchschnittlich 26—30 Stunden nach der Einspritzung (2 Tiere unter 3 behandelten). Die Einspritzung von 0,25 ccm führt äußerst deutliche anaphylaktische Erscheinungen herbei, charakterisiert durch starke Benommenheit, Harn- und Kotabgang; darauf folgt nach 2—3 Minuten allgemeines, mehr oder minder starkes Zittern, oder das Auftreten von allgemeinen tonischen und klonischen Konvulsionen, bis 20 bis 23 Stunden nach der Einspritzung der Exitus letalis eintritt (2 Tiere unter 3 behandelten).

Die Einspritzung von 0,5 ccm bewirkt ebenfalls ganz deutliche anaphylaktische Erscheinungen, und zwar noch schwerer als die soeben beschriebenen, und die Tiere sterben 20—24 Stunden nach der Einspritzung (3 Tiere unter 3 behandelten).

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aus diesen Resultaten kann ich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1) Daß der Magensaft von 3 Krebskranken, bei welchen der Krebs in anderen Organen resp. Gegenden als dem Magen lokalisiert war, gesunden Tieren (Meerschweinchen) subdural eingespritzt, bei diesen, selbst in der Dose von 1 ccm, keine toxische Wirkung entfaltete.

2) Daß der Magensaft der drei genannten Krebskranken mit extrastomachalem Krebs, durch Mammacarcinomextrakt vorbereiteten Tieren subdural eingespritzt, bei diesen selbst in der Dose von 1,0 ccm keine anaphylaktischen Erscheinungen hervorrief.

3) Daß hingegen der Magensaft eines Magenkrebskranken, gesunden Tieren subdural eingespritzt, selbst in der Dosis von 0,25 ccm eine starke Giftwirkung entfaltete, welche den Exitus letalis zur Folge hat.

4) Daß derselbe Magensaft, durch Mammacarcinomextrakt vorbereiteten Tieren subdural eingespritzt, selbst in der minimalen Dosis von 0,2 ccm ganz deutliche anaphylaktische Erscheinungen herbeiführte.

Wir sehen daraus, daß der Magensaft der drei Krebskranken mit extrastomachaler Lokalisierung des Carcinoms sich in derselben Weise verhielt, wie die Magensäfte normaler Individuen und wie diejenigen Magenulcuskranker, über welche ich in meiner vorigen Arbeit berichtet habe.

Der Magensaft des vierten, an Magenkrebs leidenden Patienten rief hingegen, im Einklang mit meinen früheren Untersuchungen in dieser Richtung bei vorbereiteten Tieren deutliche anaphylaktische Erscheinungen hervor.

In bezug auf diesen Fall ist hervorzuheben, daß sowohl die minimale für gesunde Tiere giftige Dosis, wie die minimale für vorbereitete Tiere anaphylaktisch aktive Dosis höher als diejenige war, welche sich bei den früher von mir untersuchten Fällen als die mittlere (minimale aktive) Dosis erwiesen hatte; dies beweist, daß bei den Untersuchungen auf diesem Gebiet die minimale aktive Dosis innerhalb gewisser Grenzen schwanken kann, und daß sie in jedem einzelnen Fall durch Versuche mit steigenden Dosen festgesetzt werden muß.

Ich glaube auch, daß bei diesem letzten Fall, im Vergleich zu den früheren Versuchen, die größere Zahl der zugrunde gegangenen Tiere auf die größeren Mengen von Magensaft zurückzuführen sind, welche angewendet wurden.

Was nun die Ergebnisse meiner gegenwärtigen Untersuchungen anbelangt, so verstärken dieselben meine Ueberzeugung, daß die durch den Magensaft der Magenkrebskranken hervorgerufene anaphylaktische Reaktion als für das Magencarcinom streng spezifisch zu betrachten ist, und bestätigen die von mir in meiner vorigen Arbeit aufgestellte Hypothese über den Mechanismus, durch welchen die besonders von mir beschriebene anaphylaktische Reaktion eintritt, nämlich daß diese Reaktion auf die Produkte der biochemischen Sekretion der Geschwulst und auf die Zellprodukte der Geschwulst selbst im Magen zurückzuführen ist, indem der Magensaft, dank diesen Produkten, selbst in minimaler Dosis, das Eintreten von anaphylaktischen Erscheinungen bei den Tieren zu bewirken vermochte, welche durch ein analoges Gewebe oder eine analoge Substanz organischer Abstammung (Mammacarcinom) sensibel gemacht waren.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Tatsache, daß diese Reaktion durch den Magensaft Krebskranker mit extrastomachaler Lokalisierung der Geschwulst nicht hervorgerufen wird, spricht für meine Annahme.

Ich behalte mir vor, die Resultate meiner Untersuchungen über die beiden anderen Fragen später mitzuteilen.

Genua, Juli 1910.

Nachdruck verboten.

Action des albumoses sur l'organisme tuberculeux. La substance active de la tuberculine est-elle réprésentée par les albumoses?

[Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale (Prof. J. Cantacuzène) et de la Clinique médicale de l'Hôpital Brancovan (Prof. C. Buicliu).]

Par **D. Daniélopolu,**
Assistant au Laboratoire de Médecine expérimentale de la Faculté de Bucarest.

Les recherches de Hahn, Hunter, Kühne etc. ont établi que la tuberculine contient des quantités appréciables d'albumose, et en particulier de deutéroalbumose. Le précipité obtenu par l'alcool ou le sulfate d'ammoniaque, possède en effet toutes les propriétés des albumoses.

Kühne d'abord, Matthes et Krehl ensuite, ont soutenu même que la partie spécifique de la tuberculine est constituée par les albumoses, car ces substances injectées à l'homme tuberculeux provoquent une réaction thermique manifeste, à une dose qui n'est pas capable de produire les mêmes effets chez l'homme normal. Des différentes albumoses, hétéro-, atmid- et deutéroalbumose, qu'ils ont essayées à ce point de vue, c'est cette dernière qui s'est montrée la plus active.

Les deux substances, tuberculine et albumose, agiraient de la même manière sur l'organisme tuberculeux, et il n'y aurait entre elles qu'une différence de dose.

La reaction thermique qui suit l'injection d'albumoses à un sujet tuberculeux serait due d'après Matthes et Krehl à la rencontre de l'albumose injectée avec celles préexistentes dans le foyer tuberculeux, phénomène qui provoquerait la mise en liberté dans la circulation générale d'une certaine quantité de ces substances.

Les auteurs comparent ce phénomène d'addition, avec la réaction de la muqueuse intestinale que provoque l'injection d'albumoses chez des animaux en pleine digestion. Cette réaction intestinale résulterait de la rencontre des albumoses contenues dans l'intestin pendant la digestion, avec l'albumose injectée.

Recherches personnelles.

Les recherches de Matthes et Krehl ne prouvent d'une manière péremptoire qu'un seul fait: l'organisme tuberculeux est capable de réagir aux albumoses. Mais ces substances n'agissent que si elles sont injectées à doses assez considérables (1—2 centigrammes et plus), doses beaucoup plus fortes que celle de tuberculine necessaire pour provoquer les mêmes effets.

Si en réalité les albumoses contenues dans la tuberculine formait la partie active de ce produit, quelle serait l'explication de cette inegalité d'action entre l'albumose et la tuberculine?

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Etant donnée la très petite quantité d'albumoses contenues dans la dose minime active de tuberculine, la différence enorme dans la dose nécessaire pour obtenir une réaction avec la tuberculine d'une part et les albumoses d'autre part, ne doit-elle pas nous faire admettre que la partie active de la tuberculine est toute autre que l'albumose qu'elle contient?

Au sujet du rôle des albumoses dans la réaction à la tuberculine de l'organisme tuberculeux, j'ai fait une série de recherches à la suite desquelles je suis arrivé à des conclusions différentes de celles de Matthes et Krehl. Les résultats que j'ai obtenues m'autorisent à croire que la partie spécifique de la tuberculine n'est pas constituée, ou n'est constituée qu'en partie par les albumoses, et qu'en dehors de ces substances il y a dans la tuberculine un autre élément qui seul, ou avec les albumoses, a la propriété de provoquer la réaction chez les tuberculeux.

I. Première partie.

1° Action des albumoses (proto-et deutéroalbumose) en injection sous cutanée sur le cobaye tuberculeux.

J'ai fait ces recherches sur les cobayes récemment inoculés avec des bacilles tuberculeux bovins.

Les doses de protalbumose (Poulenc) et de deutéroalbumose (Merck) ont varié entre 2 mg $^1/_2$ et 2 cg.

A part un seul cobaye, qui après l'inoculation de 2 cg de deutéro-albumose, a réagi avec une ascension thermique de 2°,4, les autres animaux, inoculés soit avec la protoalbumose, soit avec la deutéro-albumose, n'ont présenté qu'une réaction en général faible, nullement comparable aux ascensions thermiques obtenues par des injections de tuberculine à bien moindre dose chez des animaux témoins (inoculés à la même date avec des bacilles tuberculeux). Chez le cobaye normal les mêmes doses d'albumoses n'ont provoqué que des variations de température insignifiantes. Il résulte donc de ces recherches que, si en effet les albumoses, et en particulier la deutéro-albumose, peuvent provoquer une ascension thermique chez le cobaye tuberculeux, cette réaction est en général beaucoup plus faible et moins constante que celle obtenue par des doses moindres de tuberculine.

2° Action des albumoses (proto-et deutéroalbumose) en inoculation intracérébrale sur le cobaye tuberculeux.

Ces recherches ont été faites sur des cobayes tuberculeux à différents degrés d'infection. J'ai expérimenté sur trois séries d'animaux, 36, 50 et 60 jours à partir de l'inoculation de bacilles tuberculeux.

J'ai inoculé dans le cerveau 4 cobayes de chaque série, dont deux avec la protalbumose et deux avec la deutéroalbumose. La dose à varié entre 1 et 5 mg, dissoute dans $^1/_4$ c. c. d'eau distillée. J'ai inoculé en même temps avec les mêmes doses d'albumose des cobayes normaux de même poids, comme temoins, et avec des doses variables de tuberculine, des cobayes tuberculeux aux même stades d'infection.

En résumé, les résultats que j'ai obtenus m'ont démontré que la deutéroalbumose seule est capable de provoquer des troubles sérieux chez le cobaye tuberculeux en inoculation intra-cérebrale, mais que même avec la deutéro-albumose, qui est la plus toxique, on n'obtient que très

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

rarement la mort de l'animal, bien que la dose employée ait été beaucoup plus forte que la quantité de tuberculine nécessaire pour tuer un cobaye tuberculeux au même stade d'infection.

Voici les expériences en détail:

A. **Premier lot:**

4 cobayes tuberculeux ayant subi 36 jours auparavant l'inoculation sous-cutanée d'une émulsion concentrée de bacilles de Koch (bacilles bovins en culture de deux mois sur bouillon glycériné).

Cobaye No. 19. Injection intra-cérébrale d'un milligramme de protalbumose. Aucun trouble après l'inoculation. L'animal reste en vie.

Cobaye No. 77. Injection intra-cérébrale de 5 mg de protalbumose. Aucun trouble après l'inoculation. L'animal reste en vie.

Cobaye No. 38. Injection intra-cérébrale d'un milligramme de deutéroalbumose. L'animal présente quelques instants après l'inoculation des convulsions généralisées et une dyspnée intense. Il parait se remettre, mais meurt après 12 heures.

Cobaye No. 23. Injection intra-cérébrale de 5 mg de deutéroalbumose. L'animal présente quelques instants après l'inoculation des convulsions généralisées et parait sucomber. Il se remet après quelque temps et reste en vie.

B. **Deuxième lot:**

4 cobayes tuberculeux ayant subi 50 jours auparavant l'inoculation sous-cutanée d'un centimètre cube d'une émulsion épaisse de bacilles de Koch (même culture).

Cobaye No. 16. Injection intra-cérébrale d'un milligramme de protalbumose. L'animal ne présente aucun trouble sérieux et reste en vie.

Cobaye No. 97. Injection intra-cérébrale de 5 mg de protalbumose. Aucun trouble. L'animal reste en vie.

Les cobayes No. 18 et 60. Inoculés dans le cerveau avec 1 mg et 5 mg de deutéroalbumose, présentent des troubles graves (convulsions généralisées, dyspnée intense, etc.) après l'inoculation, mais se remettent très vite et restent en vie.

C. **Troisième lot:**

4 cobayes ayant subi 60 jours auparavant l'injection de bacilles tuberculeux (même culture à la même dose).

Les cobayes N. 83 et 2 inoculés dans le cerveau avec 1 mg et 5 mg de protalbumose, ne se ressentent nullement de cette injection et restent en vie.

Les cobayes No. 11 et 67. Inoculés dans le cerveau avec 1 mg et 5 mg de deutéroalbumose, présentent des troubles sérieux après l'injection, mais se remettent après quelque temps et restent en vie.

D. **Quatrième lot:** Quatre cobayes normaux.

Les cobayes No. 1 et 3. Inoculés dans le cerveau avec 5 mg de protalbumose, ainsi que les cobayes 21 et 4 injectés avec la même dose de deutéroalbumose, n'ont présenté aucun trouble après l'inoculation et sont restés en vie.

E. **Cinquième lot:**

6 cobayes tuberculeux, inoculés 36, 50 et 60 jours auparavant avec la même dose de bacilles tuberculeux, reçoivent dans le cerveau $^1/_{50}$ et $^1/_{10}$ de milligramme de tuberculine précipitée. Cinq de ces six animaux meurent après l'inoculation de ces doses de tuberculine.

Résultats et conclusions.

1° Ni la protalbumose ni la deutéroalbumose ne sont capables de provoquer en inoculation sous-coutanée une réaction comparable à celle que produit l'injection de tuberculine à bien moindre dose.

2° La protalbumose à la dose de 1 à 5 mg, inoculée dans le cerveau des cobayes tuberculeux, ne provoque aucun trouble.

La deutéroalbumose inoculée par la même voie et aux mêmes doses provoque constamment des troubles sérieux, mais les animaux se remettent très vite et la mort ne survient que d'une façon tout-à-fait exceptionnelle.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

La deutéroalbumose est donc plus toxique pour le cobaye tuberculeux que la protalbumose, mais elle est beaucoup moins active que la tuberculine.

Cette dernière substance en effet, inoculée dans le cerveau à la dose de $^1/_{50}$—$^1/_{10}$ de milligramme, a été capable de tuer d'une manière presque constante les cobayes ayant subi l'inoculation tuberculeuse 36 à 60 jours auparavant. Des recherches de Borrel[1]) il résulte d'ailleurs que la tuberculine en inoculation intra-cérébrale tue le cobaye, ayant subi l'inoculation de bacilles tuberculeux deux semaines auparavant, à la dose de un dixième de milligramme et qu'un animal injecté depuis deux mois peut-être est tué par l'inoculation intra-cérébrale de $^1/_{10\,000}$ mg de cette substance.

Ainsi donc, en résumé, il découle de toutes ces recherches, que si les albumoses peuvent être toxiques pour l'organisme tuberculeux, ces substances le sont incomparablement moins que la tuberculine. Cette différence est tellement grande qu'il n'est réellement pas possible d'attribuer la réaction thermique que provoque la tuberculine, aux quantités infinitésimales d'albumoses contenues dans les doses minimes de ce produit capables de provoquer la réaction sur un organisme tuberculeux.

Cette conclusion découle d'ailleurs aussi des recherches que j'ai faites sur l'ophtalmoréaction et la réaction de fixation avec les albumoses.

Deuxième Partie.

Ophtalmoréaction à l'albumose.

La spécificité de l'ophtalmoréaction à la tuberculine constitue actuellement un fait bien démontré. La majorité des auteurs éstime en effet qu'une réaction positive démontre d'une façon presque certaine l'existence d'un foyer de tuberculose dans l'organisme.

Comme je considère l'ophtalmoréaction comme tout aussi spécifique pour la tuberculose que l'inoculation sous-cutanée[2]), j'ai cru intéréssant de rechercher si on peut obtenir une réaction conjonctivale chez les tuberculeux par l'instillation d'albumose.

Je me suis demandé:

1° Si l'albumose peut provoquer une réaction conjonctivale chez les tuberculeux.

2° Si une première instillation de tuberculine est capable de sensibiliser la conjonctive pour une instillation ultérieure d'albumose.

Je me suis servi dans ces recherches de la deutéroalbumose, c'est à dire de l'albumose qui se trouve en plus grande quantité dans la tuberculine est qui est la plus active pour l'organisme tuberculeux.

1° L'albumose peut-elle provoquer une réaction conjonctivale chez un tuberculeux?

J'ai essayé l'ophtalmoréaction à la deutéroalbumose chez 121 sujets tuberculeux ou indemmes de tuberculose.

Voici la technique que j'ai suivie:

Je pratiquais d'abord une instillation de tuberculine précipités à $^1/_{400}$ dans le sac conjonctival droit, en notant les résultats. 5 à 6 jours après cette instillation dans la conjonctive droite, j'instillais dans œil

1) C. R. Soc. de Biologie. 7 Avril 1900.
2) Daniélopolu, Thèse, Bucarest, Mars 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gauche une solution de deutéroalbumose Merck à 1 % [1]. J'étais ainsi en mesure de comparer les résultats obtenus par la tuberculine et l'albumose.

Voici les résultats que j'ai obtenus dans ces 121 cas. Aucun des sujets sur lesquels j'ai expérimenté n'avait subi antérieurement l'epreuve de la tuberculine (injection sous-cutanée ou instillation conjonctivale).

	Ophtalmo-réact. à la tuberc.	Ophtalmo-réact. à la deutéroalb.
Tuberculose pulmonaire 9 cas	7 pos. 2 neg.	9 neg.
Tuberculose osseuse et articulaire 12 cas	12 pos.	12 „
Pleurésie et pleuro-péritonite tuberculeux 13 cas	13 „	13 „
Suspects de tuberculose pulmonaire 6 cas	4 „ 2 neg.	6 „
Fistules périanales 2 cas	2 pos.	2 „
Sujets cliniquement non tuberculeux 79 cas	54 „ 25 neg.	79 „

Ainsi donc, dans ancun de ces 121 cas, dont 42 tuberculeux, je n'ai obtenu la moindre réaction conjonctivale après l'instillation de deutéro-albumose, tandis que la tuberculine a donné 92 réactions positives sur 121 essais.

La deutéroalbumose n'est donc pas capable de provoquer la réaction conjonctivale chez les tuberculeux.

2° La tuberculine peut-elle sensibiliser la conjonctive pour une instillation ultérieure d'albumose?

Dans un travail antérieur [2] j'ai étudié la question de la sensibilisation de la conjonctive aux instillations répetées de tuberculine et j'ai démontré que ce phénomène d'anaphylaxie locale se produit non seulement chez le sujet tuberculeux, mais aussi, quoique à un moindre degré, chez l'individu indemne de tuberculose.

Je me suis demandé ensuite si la tuberculine peut sensibiliser localement la conjonctive, non seulement pour la tuberculine, mais aussi pour une instillation ultérieure de deutéroalbumose.

J'ai fait mes recherches en deux séries:

Ière série.

Cette première série est composée de 27 sujets, tuberculeux pulmonaires, à différents degrés (Hôpital de tuberculeux de Filaret-Roumanie).

Tous ces malades avaient subi auparavant en vue du diagnostic l'épreuve de l'ophtalmoréaction à la tuberculine, les uns d'un seul côté, les autres sur la conjonctive de deux côtés.

L'ophtalmoréaction à la tuberculine à été chez tous les malades positive.

De ces 27 malades, 24 avaient des bacilles de Koch dans les crachats, 5 d'entre eux étaient au premier stade, 9 au deuxième stade et 13 au troisième stade de l'infection tuberculeuse.

Tous ces malades ont été eprouvés successivement des deux côtés par l'albumose (sol. à 1%). Chez 13 sur 27 tuberculeux l'ophtalmoréaction à l'albumose a été positive (4 réactions intenses, et 13 légères).

1) Pour obtenir une solution tout à fait claire il faut centrifuger pendant 10 à 15 minutes.

2) Daniélopolu, Compt. Rend. Soc. de Biolog. 1909 et Zeitschr. f. Tuberkulose. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Voici en détail les résultats obtenus:

a) Tous les malades qui ont réagi à la deutéroalbumose avaient reçu de la tuberculine dans le même sac conjonctival plus ou moins longtemps auparavant.

b) Chez 8 des malades qui n'avaient subi que d'un seul côté l'épreuve à la tuberculine, la réaction à la deutéroalbumose n'a été positive que du côté qui avait été instillé à la tuberculine. Deux des malades chez lesquels on avait instillé de la tuberculine des deux côtés, ont présenté une réaction à la deutéroalbumose des deux conjonctives.

IIème série.

Pour les malades de la première série je ne pouvais avoir des informations précises sur la date exacte de l'instillation à la tuberculine; je ne pouvais pas par conséquent me rendre bien compte de l'intervalle de temps nécessaire entre les deux instillations, pour que la deuxième provoque une réaction conjonctivale.

Chez les sujets de la deuxième série j'ai pratiqué les deux instillations, celle de tuberculine d'abord, celle d'albumose ensuite, à intervalles déterminés.

Je me suis demandé s'il était nécessaire qu'un laps de temps déterminé s'ecoulât après l'instillation de tuberculine pour que la réaction à l'albumose soit positive, et s'il existait une différence au point de vue de l'intervalle nécessaire à la sensibilisation, entre celle qu'on provoque par la tuberculine pour le même produit et celle qu'on détermine par cette dernière substance, pour l'albumose.

Chez 9 sujets, cliniquement non tuberculeux, j'ai fait une première instillation de tuberculine dans le sac conjonctival droit. 5 d'entre eux ont réagi. Après 8 jours d'intervalle j'ai instillé la même conjonctive avec quelques gouttes d'une solution de deutéroalbumose à 5 % (bien centrifugée) et après trois autres jours j'ai fait une instillation avec la même solution dans l'œil gauche.

Chez 10 autres malades (cliniquement tuberculeux ou non tuberculeux) j'ai pratiqué les deux instillations successives (tuberculine d'abord albumose en suite) à 20 jours d'intervalle. Après quelques jours j'esseyais aussi la conjonctive gauche comme témoin.

Voici en résumé les résultats que j'ai obtenus:

a) A part une réaction faible dans un cas et très faible dans un autre, l'albumose n'a pas été capable de provoquer une réaction chez les sujets qui avaient été éprouvés 8 jours auparavant par la tuberculine.

b) Des 10 malades, chez lesquels l'intervalle entre les deux instillations était de 20 jours, 5 ont présenté une réaction manifeste à la deutéroalbumose.

De ces 5 sujets ayant reagi à l'albumose, 4 avaient également reagi à la tuberculine sur la même conjonctive.

Dans un seul cas on a observé une réaction à l'albumose chez un sujet qui n'avait pas réagi du même côté à la tuberculine.

* * *

A la suite de ces recherches sur l'ophtalmoréaction à l'albumose chez les tuberculeux, je suis arrivé aux conclusions suivantes:

1° Tandis que la tuberculine en dilution très faible (t. précipitée à $^1/_{2000}$ et même en solution plus diluée) peut

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

provoquer une réaction très intense chez les tuberculeux, on n'obtient chez les mêmes sujets aucune réaction avec des solution de deutéroalbumose beaucoup plus concentrées (1 % et 5 %).

2° Une première instillation de tuberculine provoque un état anaphylactique local tel, qu'une deuxième instillation, pratiquée dans la conjonctive du même côté soit avec la tuberculine, soit avec l'albumose, peut produire une réaction manifeste. Mais tandis que sur une conjonctive, ainsi sensibilisée par la tuberculine, une deuxième instillation de la même substance provoque une réaction en général excessivement intense[1]), la réaction qui suit l'instillation de deutéroalbumose est moins forte et beaucoup moins constante. Ainsi donc, pour qu'une forte réaction se produise sur une conjonctive préalablement instillée à la tuberculine, il est nécessaire qu'un autre élément de la tuberculine que l'albumose intervienne. Cette dernière substance ne provoque en effet dans ces conditions qu'une réaction faible et inconstante.

3° Tandis que la tuberculine provoque une réaction intense sur une conjonctive préalablement instillée avec la même substance, tant chez l'individu tuberculeux que chez le sujet indemne de tuberculose[2]), il ne se produit en général de réaction conjonctivale à l'albumose, dans les mêmes conditions, que si la première instillation (de tuberculine) a été suivie de réaction.

4° Tandis que l'intervalle entre les deux instillations de tuberculine, nécessaire pour que la seconde instillation provoque une réaction de la conjonctive, est de trois jours, il doit s'écouler plus de 8 jours après l'instillation de tuberculine, pour que celle d'albumose soit suivie de réaction conjonctivale.

* * *

Ces résultats, d'accord avec ceux obtenus dans les premières recherches, démontrent d'une manière évidente que l'action des albumoses sur l'organisme tuberculeux est incomparablement plus faible que celle de la tuberculine. Ces résultats nous font croire que la partie active de la tuberculine ne peut étre constituée, du moins uniquement, par les albumoses. L'absence de réaction de l'organisme tuberculeux à des doses relativement très forte d'albumose, nous autorise à considérer comme fausse l'opinion des auteurs qui font intervenir exclusivement dans la réaction provoquée par une dose minime de tuberculine, les substances albumosi ques qui y sont contenues.

Mais comment interpréter la sensibilisation de la conjonctive à la deutéroalbumose, provoquée par une instillation préalable de tuberculine?

A première vue, ce fait constituerait un argument en faveur de l'hypothèse de Matthes et Krehl, car la possibilité de sensibiliser par la tuberculine pour l'albumose, pourrait nous conduire à faire un rapprochement entre ces deux substances.

1) Daniélopolu, Sensibilisation d. l. conj. aux instillations répetées de tuberculine. (C. R. de la Soc. de Biolog., 1909, et Zeitschr. f. Tuberkulose. 1910.)

2) Daniélopolu, l. c.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mais la tuberculine est un produit très complexe, qui contient, en dehors de différentes substances, de nature en grande partie mal determinées, différentes sortes d'albumoses.

Je crois qu'il est raisonable d'admetre que dans cette expérience, ce qui provoque l'hypersensibilité de la conjonctive à l'albumose, ce sont les albumoses mêmes contenues dans la tuberculine.

Le fait que j'ai trouvé des différences tellement prononcées dans la manière de réagir de la conjonctive préalablement instillée avec de la tuberculine, selon qu'on fait la seconde instillation avec la même substance, ou avec l'albumose, m'autorise à croire que la sensibilisation provoquée par la tuberculine pour l'albumose n'est pas due à la partie spécifique de ce produit microbien.

Je crois que l'interprétation la plus vraisemblable des phénomènes observés dans ces conditions doit être la suivante. La première instillation de tuberculine, produit complexe qui contient en dehors d'autres substances, des albumoses, provoquerait localement à côté d'un état anaphylactique local très intense pour la substance spécifique de la tuberculine, une sensibilisation beaucoup plus légère pour les albumoses. Cette dernière serait determinée par les albumoses contenues dans la tuberculine; la première par la substance spécifique, différente d'après nous des albumoses.

Si on introduit par une deuxième instillation dans le même sac conjonctival, de la tuberculine, la muqueuse très hypersensibilisée pour la substance spécifique de ce produit réagit d'une manière très intense. Si au contraire la substance qu'on instille la seconde fois est l'albumose, la réaction qui s'ensuit est très légère, ce qui prouve que l'état anaphylactique pour les albumoses est faible.

De plus la réaction à l'albumose de la conjonctive préalablement instillée avec de la tuberculine, ne se produit en général que si la première instillation a donné un résultat positif, c'est à dire si le sujet est tuberculeux.

L'explication de ce fait est facile d'après notre interprétation. Tout foyer de tuberculose contient des quantités appréciables d'albumoses (Matthes). Ces substances seraient capables de provoquer une sensibilisation de l'organisme pour les mêmes substances.

Mais cet état d'hypersensibilité générale pour les albumoses est trop faible pour que l'instillation conjonctivale de deutéroalbumose soit suivie d'une réaction. Voilà pourquoi on n'obtient aucune réaction avec l'albumose sur la conjonctive chez le sujet tuberculeux.

De même la sensibilisation conjonctivale provoquée par les albumoses contenues dans la tuberculine pour les mêmes substances, est trop faible, pour qu'un sujet non tuberculeux, qui n'a pas réagi à la première instillation de tuberculine, présente une réaction à la seconde, celle d'albumose.

Voilà pourquoi l'albumose ne provoque pas en général de la réaction sur une conjonctive qui n'a pas réagi à la tuberculine.

Pour que cette réaction se produise, il faut que l'organisme subisse un état anaphylactique général (par les albumoses du foyer tuberculeux) et un état anaphylactique local (par les albumoses contenues dans la tuberculine introduite la première fois). Il faut en un mot, pourque la réaction conjonctivale à l'albumose se produise, que le sujet soit tuberculeux et en même temps que la con-

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

jonctive soit sensibilisée par les albumoses de la tuberculine instillée un intervalle de temps determiné auparavant.

Troisième Partie.

Recherche d'une substance fixatrice dans le sérum des animaux sensibilisés par la tuberculine, en employant comme antigène comparativement la tuberculine et les albumoses.

Des recherches que j'ai entreprises en collaboration avec A. Slatineanu[1]) sur la sensibilisation de l'organisme normal par la tuberculine, il résulte que cette substance peut anaphylactiser des animaux (lapins et cobayes) pour une inoculation ultérieure soit de tuberculine, soit de bacilles tuberculeux.

Le sérum des animaux ainsi sensibilisés possède la propriété de fixer l'alexine en présence de la tuberculine, et la courbe de l'évolution de la substance fixatrice, à partir de l'inoculation sensibilisante, correspond à celle de la marche de la sensibilisation.

Nous admettons que dans l'organisme des animaux anaphylactisés par la tuberculine, il existe une substance sensibilisante, analogue à un anticorps, capable d'extraire, soit de la tuberculine, soit des bacilles tuberculeux inoculés la seconde fois, une substance nocive pour l'organisme. C'est cette dernière substance, qui provoquerait les troubles anaphylactiques lors de la seconde inoculation.

Ces anticorps contenus dans le sérum lui transmettraient la propriété de fixer l'alexine en présence de l'antigène correspondant.

Au cours de mes recherches sur l'action comparative de la tuberculine et des albumoses sur l'organisme tuberculeux, je me suis demandé si le sérum des animaux sensibilisés par la tuberculine, était capable de fixer l'alexine, non seulement en présence de la tuberculine, mais aussi avec les albumoses comme antigènes.

Une identité parfaite dans la manière de se comporter du sérum de nos animaux, vis-à-vis de chaque antigène, ne pourrait pas nous servir d'argument important pour considérer ces deux antigènes comme identiques dans leur action; le fait en effet que le sérum des animaux sensibilisés par la tuberculine empêche l'hémolyse en présence des albumoses, pourrait s'expliquer très bien par l'éxistence de ces dernières substances dans la tuberculine qui a servi d'antigène sensibilisant.

Au contraire, une différence notable dans la manière de se comporter du sérum en présence de la tuberculine d'une part, de la proto-et deutéroalbumose d'autre part, nous fournit une preuve importante que ces dernières substances ne forment pas, au moins à elles-seules, la partie active de la tuberculine.

J'ai employé comme antigènes la tuberculine précipitée par l'alcool, la protalbumose (Poulenc) et la deutéroalbumose (Merck). J'ai rigoureusement dosé ces trois antigènes au point de vue de leur action anti-complémentaire, et je me suis servi dans toutes mes expériences de la moitié de la dose maxima qui permettait l'hémolyse complète effectuée par un sérum hémolytique lapin-mouton, dans des proportions déterminées.

1) Slatineanu, A. et Daniélopolu, D., Compt. Rend. de la Soc. de Biol. 1908—1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

J'ai employé 0,1 c.c. tuberculine précipitée à 1 %, 0,3 c.c. protalbumose à 1 % et 3 c.c. deutéroalbumose à 1 %.

Ce dosage est absolument indispensable, surtout pour la tuberculine précipitée, qui est assez variable d'un échantillon à l'autre, comme pouvoir anticomplémentaire.

Le sérum des animaux, chauffé à 56°, a été employé à la dose de 0,3 et 0,1 c.c.

Comme alexine je me suis servi du sérum de cobaye.

Voici en détails les résultats que j'ai obtenus:

1° Les sérum des animaux sensibilisés par la voie sous-cutanée avec la tuberculine, possède la propriété de fixer l'alexine en présence de cette dernière substance et des albumoses. Mais, tandis qu'avec les albumoses elle n'est positive qu'entre le 6ème et le 16ème jour, la fixation en présence de la tuberculine est encore complète le 48ème jour à partir de la date de l'inoculation sensibilisante.

2° De même le sérum des animaux sensibilisés par la voie intraveineuse, possède 16 jours après l'inoculation de tuberculine la propriété de fixer incomplètement l'alexine, en présence des albumoses, la réaction est négative avec cet antigène 23, 40 et 48 jours à partir de l'inoculation. Au contraire avec la tuberculine comme antigène, la fixation est encore complète 48 jours après l'inoculation sensibilisante. Ainsi donc, il existe des différences nettes au point de vue de la fixation de l'alexine, selon que nous employons la tuberculine ou les albumoses. Nous estimons que dans le sérum de ces animaux existent deux substances fixatrices différentes. L'une peu active, et qui disparait rapidement de la circulation, celle qui donne au sérum la propriété de fixer l'alexine avec les albumoses, la seconde qui a la propriété de fixer d'une manière beaucoup plus intense et beaucoup plus durable, c'est celle qui fixe l'alexine avec la substance active de la tuberculine, différente d'après nous des albumoses.

L'apparition de cette dernière dans le sérum serait provoquée par la substance spécifique de la tuberculine, tandis que l'apparition de la première le serait par les albumoses que contient ce produit.

* *
*

Un fait incontestable se degage de ces trois séries de recherches sur les albumoses, c'est que ces substances ont une action très peu marquée sur l'organisme tuberculeux.

L'action toxique sur l'organisme tuberculeux des albumoses employées à fort dose soit en injection sous-cutanée, soit en inoculation intra-cérébrale, est loin d'être comparable comme intensité à celle de la tuberculine. De même la deutéroalbumose, même en solution très concentrée, ne peut provoquer chez un sujet tuberculeux, une réaction conjonctivale, alors qu'on obtient une réaction avec des solutions très diluées de tuberculine.

Les résultats obtenus par la méthode de la fixation du complément, vis-à-vis des albumoses et de la tuberculine, démontrent enfin une différence importante entre les deux produits.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tous ces résultats nous font estimer que la partie active de la tuberculine n'est pas constituée, du moins entièrement, par les albumoses qu'elle contient.

Mais si nous admettons cette hypothèse, il reste un fait bien démontré qui demande explication. Il est incontestable que, à un faible degré il est vrai, les albumoses sont capables de provoquer une réaction générale quand elle sont injectées à un sujet tuberculeux.

Je crois que ce phénomène doit être expliqué autrement que par l'hypothèse de Matthes et Krehl.

Il existe dans chaque foyer tuberculeux deux substances plus importantes. L'une ayant la composition chimique des albumoses (Matthes), l'autre, la plus active, analogue à la substance spécifique contenue dans la tuberculine. Toutes les deux sont susceptibles de provoquer un état d'hypersensibilité générale de l'organisme.

La substance spécifique, posséderait un pouvoir sensibilisant intense, les albumoses ne pourraient provoquer qu'un état d'hypersensibilité bien plus léger.

Le degré marqué d'hypersensibilité de l'organisme tuberculeux pour la substance spécifique, explique la réaction si intense qu'on obtient par la tuberculine, soit en injection sous-cutanée ou intra-cérébrale, soit en instillation conjonctivale. Le degré très léger d'hypersensibilité vis-à-vis des albumoses, nous donne l'explication de l'action si faible de ces substances sur l'organisme tuberculeux.

Ainsi s'expliquerait pourquoi nous avons besoin d'une forte dose d'albumose pour provoquer la réaction thermique en injection souscutanée, des troubles appréciables en inoculation intra-cérébrale.

Ainsi s'expliquerait aussi pourquoi on n'obtient pas chez les tuberculeux la réaction conjonctivale à l'albumose. La sensibilisation de la conjonctive par la tuberculine par les albumoses serait due aux albumoses que la tuberculine contient.

Mais comme le degré de sensibilisation que peut provoquer localement l'albumose contenue dans la tuberculine, est trop faible, il est nécessaire pour que la réaction à l'instillation d'albumose se produise, que le sujet soit tuberculeux. Il est nécessaire en d'autres termes, qu'à côté de cette sensibilisation locale, il existe une sensibilisation générale provoquée par les albumoses du foyer tuberculeux.

Pour toutes ces raisons nous ne pouvons pas nous rallier à l'hypothèse de Matthes et Krehl et estimons que les albumoses ne forment qu'en minime partie, tout au plus, la substance active de la tuberculine.

1 Septembre 1910.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

The use of carbolic acid in fowl cholera.

[From the Division of Biology of the Rhode Island Agricultural Experiment Station, Kingston, R. I., U. S. A.]

By **Philip B. Hadley.**

The possible value of subcutaneous inoculations with carbolic acid in cases of fowl cholera was first mentioned by Nocard[1]). Since that time, however, the method appears never to have been reported upon favorably, and in one or two instances[2]) it is implied that the procedure is of no value.

For several years the prevalence of fowl cholera in the United States has been increasing, and at the present time outbreaks in the State of Rhode Island are already proving a serious menace to the poultry industry. For this reason the Rhode Island Agricultural Experiment Station has undertaken a study of the disease with the aim of devising methods for its prevention and possible treatment. The preliminary investigations have involved a study of the value of certain disinfectans given subcutaneously to birds which had been previously inoculated with a virulent culture of the organism, Bacillus bipolaris septicus, isolated from an outbreak of fowl cholera occuring in Massachusetts in 1909. It is the purpose of the present note to present the results of the investigations to date.

For the first experiment, eight white Plymouth Rock fowls, 10 months old were employed. At the beginning of the experiment all were in vigorous and in good health. The temperatures were normal. These birds were placed in an "apex house" with an associated runway, located at some distance from the Station poultry plant. The birds were banded 190 A to 197 A inclusive. Data regarding the method of artificial infection and subsequent protective inoculation with the carbolic acid are presented in the following tables:

Table I.

Showing the method of artificial infection with bouillon cultures of Bacillus bipolaris septicus.

Artificial infection					
Band	Time	Method	Culture		Location
			Amt.	Age	
190 A	March 29, 4 p. m.	subcutaneous	5 ccm	96 hrs.	Axilla
191 A	item	"	5 "	96 "	Abdomen
192 A	"	"	5 "	96 "	"
193 A	"	"	5 "	96 "	Axilla
194 A	check; no inoculation	—	—	—	—
195 A		—	—	—	—
196 A		—	—	—	—
197 A		—	—	—	—

1) Mentioned by Hutyra and Marek, Vol. 1. p. 95. cf. infra.

2) Hutyra und Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena (Gust. Fischer) 1910. p. 95.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Table II.

Showing the method and results of treatment given to the fowls represented in Table I.

Inoculations with 5 percent carbolic acid					
Band	Begun	Ended	Amt.	Location	Result
190 A	—	—	—	—	died, April 17[1])
191 A	March 30, 3 p. m.	April 9, 3 p. m.	3 ccm	Axillae	alive[2])
192 A	item	item	2 „	„	alive[2])
193 A	—	—	—	—	died, April 11[1])
194 A	—	—	—	—	alive[2])
195 A	March 30, 3 p. m.	April 9, 3 p. m.	2 ccm	Axillae	alive[2])
196 A	—	—	—	—	alive[2])
197 A	March 30, 3 p. m.	April 9, 3 p. m.	2 ccm	Axillae	alive[2])

A study of the tables presented above shows that all the untreated, infected fowls died, whereas all the treated, infected fowls lived. It is shown in addition that the subcutaneous inoculation of carbolic acid gave absolutely no harmful effect in uninfected birds. The only local reaction was a slight browning and greening of the skin at the site of inoculation. Although no definite conclusions can be drawn from an experiment involving so small a number of birds, the fact is strongly suggested that the subcutaneous inoculations with a 5 per cent solution of carbolic acid had in this instance a preventive and perhaps also a therapeutic value.

Obviously, however, the conditions of infection described in the experiment mentioned above were, in a certain degree, unnatural, since in this case the causative organisms were introduced by means of subcutaneous inoculations, while natural infections in the poultry yard more often occur through the alimentary tract. Taking this point into consideration, and tentatively assuming that subcutaneous inoculations of the carbolic acid might not prove effective when given to fowls which had received infection with the cholera organism by way of the mouth, another experiment was carried out to test this point.

In this instance six vigorous white Plymouth Rock fowls from the same lot as those used in the first experiment were employed. They were placed in an apex house a short distance from the first lot, and banded 210 A to 215 A inclusive. In this instance the same culture of B. bipolaris septicus as that used in the first experiment was employed in bouillon cultures. In this case, however, the bouillon was put into the crops of the birds by means of long sterile, glass pipettes of 10 ccm capacity. Other data regarding the artificial infection and the consequent inoculations are presented in the following tables (p. 460).

Although the results of the second experiment, which are summarized in Tables 3 and 4, are not so definite as in the first, one can here also draw the conclusion that the carbolic acid inoculations prevented the development of the disease in the treated birds. The fact that 211 A did not manifest symptoms of the disease notwithstanding that the first protective inoculation was not given until twenty hours after the infection of April 13th, 3 p. m., suggeste that, even though the incubation period of fowl cholera is usually short, there is still some latitude in which treatment can be given successfully. The limits

1) Showed typical symptoms of fowl cholera; organism recovered from liver and heart's blood.

2) Sept. 30, 1910.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

of this latitude (i. e. the length of time which can elapse between the infection and the beginning of treatment) cannot be stated at this time.

Table III.

Showing the method of artificial infection by feeding with bouillon cultures of B. bipolaris septicus.

Artificial infection					
Band	Time	Method	Culture		Location
			Amt.	Age	
210 A	April 13, 3 p. m.	feeding	5 ccm	96 hrs.	crop
211	item	„	5 „	96 „	„
212	„	„	5 „	96 „	„
212	„	„	5 „	96 „	„
213	„	„	5 „	96 „	„
214	no infection	—	—	—	—
215	no infection	—	—	—	—

Table IV.

Showing the method and results of treatment given to the fowls represented in Table III.

Inoculations with 5 percent carbolic acid					
Band	Begun	Ended	Amt.	Location	Result
210 A	April 13, 4 p. m.	April 25	3 and 4 ccm [1])	Axillae	alive [2])
211 A	April 14, 11 a. m.	April 25	3 ccm	„	alive [2])
212 A	no treatment	—	—	—	died, April 18 [3])
213 A	no treatment	—	—	—	very sick April 19; recovered [4])
214 A	no treatment	—	—	—	alive [2])
215 A	no treatment	—	—	—	alive [2])

One remarkable fact which appears as a results of the tests made thus far, is the large amount of relatively strong carbolic acid which can be tolerated by fowls. The largest amount received by any one bird was given to 210 A. This bird received six daily inoculations of 3 ccm, and seven of 4 ccm, making in all forty-six ccm of 5 per cent carbolic acid received within thirteen days. So far as could be ascertained the health of the infected, treated birds and of the uninfected treated birds was not impaired in any degree by the inoculations. The only pathological condition brought about was a slight greening and drying of the skin in several cases at the site of inoculation with the carbolic acid. This eventually disappeared, and at the time of writing (September 30, 1910) all of the remaining birds appear to be in excellent health. They are still kept in isolation, however, for fear that they may still harbor virulent organisms.

In what way the favorable action of the carbolic acid is brought about is at present a matter of speculation. It was not considered possible that, as a result of the first inoculation experiment, there was any opportunity for the direct bactericidal action of the carbolic acid

1) Received daily between April 13 and April 18, inclusive, 3 ccm; after April 18, 4 ccm.

2) Alive and in apparent good health Sept. 30.

3) Typical symptoms of fowl cholera; organism from liver and heart's blood.

4) Highest temperature reached was 111,4° F on April 19.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

upon the organisms at the point of inoculation. This was at least to a certain degree precluded by the conditions of the experiment, in which many of the inoculations with the carbolic acid were given on the side of the body opposite to that receiving the original infection. But even though in this instance the possibility of direct action of the carbolic acid is admitted, the results of the second experiment reduce this possibility to a minimum since here the original infection was intestinal while the carbolic inoculations were subcutaneous.

It is a well known fact that cultures of B. bipolaris septicus are very slightly resistant to the action of common germicides, and that weak solutions of carbolic acid have a marked germicidal effect. Tests performed by the writer and to be reported in detail at a later date reveal the fact that 48 hour cultures of the organism are killed by carbolic acid as represented in the following table[1]):

Table V.

Showing the germicidal effects of weak solutions of carbolic acid upon the organism of fowl cholera.

Strength	Time				
	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
0,25 per cent	+[2])	+	+	+	+
0,50 per cent	+	+	+	—	—
1,00 per cent	—[3])	—	—	—	—

It may not therefore be considered impossible that the amount of carbolic acid introduced into the body fluids of the treated birds was sufficient to endow these fluids with a germicidal power. This is a matter that can be determined by proper biological methods.

The is, however, one other possible explanation of the manner of action by virtue of which the carbolic acid may possess a protective influence. The work of Tchistovich[4]) suggesting the presence of antiphagine bodies which prevent the phagocytic action of the blood cells upon the cholera organisms serves as a basis for the hypothesis that the carbolic acid, when introduced into blood, exerts a neutralizing effect upon the antiphagines, and thus permits a more energetic phagocytic activity of the blood cells. This also is a point which is determinable by proper bacteriological methods. Further investigations will be made of these points at the Rhode Island Station.

Some interesting data were also afforded in the temperature records. The first comparison may be made between the records of 190 A and 193 A on the one hand, and of 191 A and 192 A on the other. A consideration of these records shows that while the temperatures of the infected, untreated birds remained very high (av. temp. 109 ° F for readings between March 30 and April 17), the temperatures of the infected treated birds remained lower (av. temp. 108,1 ° F for the same period). Moreover, a comparison of the temperature curves of the infected treated birds (191 A and 192 A) with the curve of the uninfected treated birds (195 A and 197 A) shows that the curves of the uninfected treated fowls are lower, and the curves of the infected treated birds higher (av. temp.

1) Tests made by the Rideal-Walker method.
2) Growth.
3) No growth.
4) Sur les antiphagines du microbe du choléra des poules. (Ann. de l'Inst. Pasteur. Année 23. 1909. p. 834—840.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

107,4° F as compared with 108,1° F. Finally it is seen that next to the lowest are the temperature curves of the uninfected and untreated fowls (196 A and 194 A), the average for which for the period under consideration, was 107,6° F.

Other interesting features of the temperature curves for the birds in the second experiment were apparent. Here the record of the infected treated fowls (210 A and 211 A) is a great contrast to the temperature records of the infected untreated birds (212 A and 213 A). Compared to the former (107,2° F) the curve of the latter was both high (av. temp. 108,3° F from April 12 to May 1) and extremely erratic. This is especially true of 213 A, which though not dying, was very sick and showed on April 19th, a temperature of 111,4° F. For several days it was never expected that this bird would survive, and its recovery is somewhat remarkable. The curve of the normal untreated fowl 214 A was somewhat erratic and it is suspected that this bird may have had a slight attack of the disease resulting from infection with the excrement of the birds that were fed the culture. The temperature record of 215 A was fairly low and regular.

Summary.

1) This paper presents the results of attempts to prevent the development of fowl cholera in artificially infected fowls by the subcutaneous inoculation of a 5 per cent solution of carbolic acid.

2) In the cases reported it is shown that repeated subcutaneous inoculations with 5 per cent carbolic acid of fowls which had received the infection with B. bipolaris septicus by means of subcutaneous injections, prevented the development of the disease in all (two) cases so treated.

3) It is also shown that similar inoculations of fowls which had received the infection by way of the mouth prevented, though to a lesser degree, the development of the disease.

4) Five per cent solutions or carbolic acid in the amounts given produced absolutely no unfavorable results upon the health of fowls so treated.

5) It is suggested that the observed protective influence of the carbolic acid may be due (1): To its imparting to some of the body fluids a germicidal value (2); to its "neutralizing" the antiphagines and thereby permitting a more energetic phagocytosis.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Natürlicher Magensaft bei der Serodiagnose der Syphilis.

[Aus dem Hygienischen Laboratorium des Klinischen Institutes der Großfürstin Helena Pawlowna (Vorstand: Prof. Dr. G. W. Chlopin; Leiter der Bakteriologischen Abteilung: Assistent Privatdozent Dr. G. D. Belanowsky, St. Petersburg).]

Von Dr. **E. Manoiloff.**

Seit der Entdeckung der Spirochaete pallida durch Schaudinn und E. Hoffmann kam die Syphilis in eine ganz neue Phase; sie wurde nämlich aus empirischer Form eine experimentelle. Nicht weniger Interesse rief auch die Serodiagnose der Syphilis durch die bekannte Entdeckung Wassermanns, Neissers und Brucks hervor. Die Wassermannsche Reaktion wurde von verschiedenen Seiten nachgeprüft und von namhaften Forschern bestätigt. Der Reaktion wurde allgemein großer diagnostischer Wert beigelegt. Seit dem Bestehen der Wassermannschen Reaktion hat es nicht an Versuchen gefehlt, die komplizierte Reaktion durch einfachere zu ersetzen. Die meisten Forscher waren hauptsächlich bestrebt, einen geeigneten Ersatz für das Antigen zu finden. Ich habe versucht, an Stelle des von Wassermann angegebenen Ambozeptors, des durch Hammelblutkörpercheneinspritzung bei Kaninchen gewonnenen Blutserums, einen tierischen Saft zu setzen. Meine Versuche sind mittels natürlichen Magensaftes resp. Hundemagensaftes [bereitet nach Prof. Dr. Pawlow[1])] ausgeführt worden. Auf die Idee, Magensaft bei der Serodiagnose der Syphilis zu benützen, kam ich durch meine Beobachtungen an syphilitischen Kranken, die an Magenstörung litten; solchen Kranken verordnete ich mit Erfolg natürlichen Magensaft.

Ich vermutete also, daß ein chemischer Zusammenhang zwischen Magensaft und Luestoxin bestehe, und daß der Magensaft als serodiagnostisches Mittel benutzt werden könne. Diese meine Vermutung hat sich auch als richtig erwiesen, wie aus den nachstehenden Tabellen ersichtlich ist.

Ich habe etwa 72 verschiedene Sera sowohl mit Magensaft als auch mit dem Wassermannschen hämolytischen Ambozeptor untersucht.

Die zu prüfenden Sera wurden durchschnittlich 3mal zu verschiedenen Zeiten geprüft, und ohne Ausnahme habe ich bei allen diesen Versuchen sowohl mit Magensaft, als auch mit dem Wassermannschen hämolytischen Ambozeptor dieselben Resultate bekommen.

Zu Beginn meiner Versuche arbeitete ich mit einer Verdünnung von 1 : 10 Magensaftlösung; die Versuche hatten befriedigende Resultate. Als ich jedoch mit einer Lösung von 1 : 100 zu arbeiten begann, konnte ich bald konstatieren, daß die Resultate bedeutend bessere und deutlichere waren. Bei positivem Ausfall der Untersuchung erhielt ich eine komplette Hemmung, farblose Lösung, mit großer Kuppe nicht aufgelöster Erythrocyten. Bei negativem Ausfall hatte die Lösung eine schöne Rosa-Violettfarbe, wobei sämtliche Erythrocyten aufgelöst waren.

1) Im Kaiserl. Institute für experimentelle Medizin zu St. Petersburg bereitet.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Ausführung der Reaktion.

Was die Technik anbelangt, so habe ich mich ungefähr an die von Wassermann gegebenen Normen gehalten. Vor Anordnung des Versuches wurde nach Maslacowetz und Liebermann[1]) mittels Aufstellung eines hämolytischen Systems die Aktivität des Komplements geprüft, und das Antigen zu der gegebenen komplementären Energie in Anwesenheit eines normalen Serums titriert. Sämtliche Versuche sind stets mittels 3 verschiedener Antigene ausgeführt worden[2]). Als Komplement diente frisches Meerschweinchenserum von 1 : 10.

Antigen, Serum und Komplement kommen zur 1-stündigen Bindung bei 37° in den Thermostaten. Nach Ablauf dieser Zeit fügte ich 5-proz. Hammelblutkörperchenlösung und als Hämolysin Magensaftlösung 1 : 100 hinzu. Die Flüssigkeit kam dann zwei weitere Stunden in den Thermostaten bei einer Temperatur von 37°, und am nächsten Morgen konnte das Resultat abgelesen werden. Bei allen Versuchen gingen die entsprechenden Kontrollversuche mit dem Wassermannschen hämolytischen Ambozeptor parallel, der nach bekannter Vorschrift bereitet wurde.

Tabelle I.

Röhrcheh No.	Antigen	Normal-serum	Lues-serum	Komplement 1:10	Magensaft 1:100	5-proz. Hammelblut-körperchen-lösung	Resultat
1	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0	0,5 Magensaftlösung + 0,5 NaCl-Lösung	1,0	Vollständige Hämolyse
2	dgl.	—	0.2 + 0,8 NaCl-Lösung	1,0	0,5 + 0,5 NaCl-Lösung	1,0	Vollständige Hemmung
3	„	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0	Hämolytisch. Ambozeptor 1,0	1,0	Vollständige Hämolyse
4	„	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	1,0	dgl.	1,0	Vollständige Hemmung
	1 Stunde im Thermostaten bei 37°						
	2 Stunden im Thermostaten bei 37°						

Wie aus Tabelle I zu ersehen ist, ist der Magensaft in einer Verdünnung von 1 : 100 an und für sich imstande, den hämolytischen Ambozeptor zu ersetzen; man ruft also mit Normalserum eine Hämolyse, mit Luesserum eine Hemmung hervor. Um festzustellen, ob hier die Salzsäure, die im Magensaft vorhanden ist, eine Rolle spielt, habe ich Versuche mit Dezinormalsalzsäure angestellt, wie aus Tabelle II an den Resultaten zu ersehen ist.

Nach der Tabelle II ist zu konstatieren, daß auch Salzsäurelösung den hämolytischen Ambozeptor ersetzen kann, jedoch ist die Reaktion

1) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 5. 1909. Heft 5.

2) Außer den Antigenen, die in unserem Laboratorium bereitet wurden, arbeitete ich auch mit dem Antigen von Dr. Kirstein (Berlin), das in meinen Versuchen etwa 68 Proz. gute Resultate ergab. Etwa 20 verschiedene Sera untersuchte ich mit Luesantigen (bezogen durch die Königl. Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Breslau), das 100 Proz. gute Resultate ergab. Leider konnte ich nicht sämtliche Versuche mit Breslauer Luesantigen ausführen, weil der Preis zu hoch ist, fast Radiumpreis.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nicht deutlich genug. Die Salzsäurelösung ruft bei Normalserum schwache Hämolyse, bei Luesserum schwache Hemmung hervor (Röhrchen 1 u. 2). Dasselbe Röhrchen 3 mit dem hämolytischen Ambozeptor-Normalserum gibt vollständige Hämolyse, und Luesserum mit dem hämolytischen Ambozeptor gibt vollständige Hemmung (Röhrchen 4). Um aber exakt festzustellen, auf welches Element des Schema der Wassermannschen Reaktion die Magensaftlösung bezw. Salzsäurelösung wirkt, wurden folgende Versuche angestellt (Tabelle III u. IV).

Wenn man zu dem Antigen 0,5 ccm einer Magensaftlösung von 1 : 100 zusetzt, und solches 1 Stunde im Thermostaten bei 37° hält, nach Ablauf dieser Stunde Normalserum bezw. Luesserum und das Komplement zusetzt und wieder auf 1 Stunde in den Thermostaten bei 37° stellt und nach Ablauf auch dieser Zeit den hämolytischen Ambozeptor und 5-proz. Hammelblutkörperchenlösung zusetzt und wieder in den Thermostaten auf zwei weitere Stunden stellt und es dann in den Eiskeller bringt, so bekommt man am nächsten Morgen mit Normalserum vollständige Hämolyse und mit Luesserum vollständige Hemmung.

Aus Röhrchen 3 und 4 ist zu ersehen, daß, wenn man zu dem Normalserum bezw. Luesserum 0,5 ccm einer Magensaftlösung von 1 : 100 zusetzt und dieselbe Prozedur wie mit Röhrchen 1 und 2 durchmacht, man im Röhrchen, wo Normalserum (3), Hämolyse und im Röhrchen, wo Luesserum (4), Hemmung bekommt, jedoch ist die Reaktion nicht so schön und typisch, wie in den Röhrchen 1 und 2.

Die Röhrchen 5 und 6 zeigen uns, daß, wenn man zu dem Komplement 0,5 ccm einer Magensaftlösung von 1 : 100 zusetzt und dieselbe Prozedur wie mit Röhrchen 1, 2, 3 und 4 durchmacht, man mit Normalserum (Röhrchen 5) vollständige Hämolyse und mit Luesserum (Röhrchen 6) vollständige Hemmung bekommt.

Tabelle II.

Röhrchen No.	Antigen	Normalserum	Luesserum	Komplement 1 : 10	Als Ambozeptor Dezinormalsalzsäure 1 : 100	5-proz. Hammelblutkörperchenlösung	Resultat
1	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0	Dezinormalsalzsäurelsg. 1 : 100 0,5 + 0,5 NaCl-Lösung	1,0	Schwache Hämolyse
2	dgl.	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	1,0	dgl.	1,0	Schwache Hemmung
3	„	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0	Hämolytisch. Ambozeptor 1 : 100 1,0	1,0	Vollständige Hämolyse
4	„	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	1,0	dgl.	1,0	Vollständige Hemmung

1 Stunde im Thermostaten bei 37° (Antigen bis Komplement)

2 Stunden im Thermostaten bei 37° (Antigen bis Hammelblutkörperchenlösung)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle III.

Röhrchen No.	Antigen	Normalserum	Luesserum	Komplement 1 : 10	5-proz. Hammelblutkörperchenlösung	Hämolytischer Ambozeptor 1 : 100	Resultat
1	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung + 0,5 Magensaftlösung 1 : 100 — 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0	1,0	1,0	Vollständige Hämolyse
2	dgl.	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	1,0	1,0	1,0	Vollständige Hemmung
3	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung + 0,5 Magensaftlösung 1 : 100 — 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	—	1,0	1,0	1,0	Schwache Hämolyse
4	dgl.	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung + 0,5 Magensaftlösung 1 : 100 — 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	1,0	1,0	1,0	Schwache Hemmung
5	„	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0 + 0,5 Magensaftlösung 1 : 100 — 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	1,0	1,0	Vollständige Hämolyse
6	„	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	dgl.	1,0	1,0	Vollständige Hemmung
	1 Stunde im Thermostaten bei 37° (Antigen bis Komplement)						
	2 Stunden im Thermostaten bei 37° (Antigen bis Ambozeptor)						

Es ist also aus den Ergebnissen der Tabelle III deutlich zu ersehen, daß Magensaftlösung mit allen drei erwähnten Kombinationen mit Normalserum stets eine Hämolyse und mit Luesserum ebenfalls stets eine Hemmung gibt.

Eine kleine Abweichung zeigen die Versuche mit Röhrchen 3 und 4, die jedoch nicht so typisch waren, wie es die Versuche mit Röhrchen 1 und 2 sowie mit Röhrchen 5 und 6 sind.

Die Resultate der Tabelle IV sind folgende: Wenn man zu dem Antigen 0,5 ccm einer Dezinormalsalzsäurelösung von 1 : 100 gibt, solches 1 Stunde im Thermostaten hält, nach Ablauf dieser Stunde Normalserum bezw. Luesserum und Komplement zusetzt, und wieder auf 1 Stunde in den Thermostaten stellt, dann nach Ablauf auch dieser Stunde dazu den hämolytischen Ambozeptor und 5-proz. Hammelblutkörperchenlösung in gewöhnlicher Dosierung zusetzt und es auf zwei weitere Stunden in den

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle IV.

Röhrchen No.	Antigen	Normalserum	Luesserum	Komplement 1 : 10	Hämolytischer Ambozeptor	5-proz. Hammelblutkörperchenlösung	Resultat
1	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung + 0,5 1 : 100 Dezinormalsalzsäurelösung; 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0	1,0	1,0	Vollständige Hemmung
2	dgl.	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	1,0	1,0	1,0	dgl.
3	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung + 0,5 1 : 100 Dezinormalsalzsäurelösung; 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	—	1,0	1,0	1,0	Hämolyse
4	dgl.	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung + 0,5 1 : 100 Dezinormalsalzsäurelösung; 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	1,0	1,0	1,0	Hemmung
5	„	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	—	1,0 + 0,5 1 : 100 Dezinormalsalzsäurelösung; 1 Stunde im Thermostat. bei 37°	1,0	1,0	Vollständige Hämolyse
6	„	—	0,2 + 0,8 NaCl-Lösung	dgl.	1,0	1,0	Vollständige Hemmung
	1 Stunde im Thermostaten bei 37° (Antigen bis Komplement)						
	2 Stunden im Thermostaten bei 37° (Antigen bis Hammelblutkörperchenlösung)						

Thermostaten stellt, daß man also nach Ablauf von 20 Stunden in Röhrchen 1 und 2 mit Normalserum wie mit Luesserum vollständige Hemmung bekommt.

Aus Röhrchen 3 und 4 ist zu ersehen, daß, wenn man zu dem Normalserum bezw. Luesserum 0,5 ccm einer Dezinormalsalzsäurelösung von 1 : 100 zusetzt und solches auf 1 Stunde in den Thermostaten stellt, und nach Ablauf dieser Stunde die ganze Prozedur wie bei Röhrchen 1 und 2 wiederholt, man als Resultat bekommt: Röhrchen mit Normalserum Hämolyse (jedoch nicht vollständige), Röhrchen mit Luesserum schwache Hemmung.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Die Röhrchen 5 und 6 zeigen, daß, wenn man zu dem Komplement 0,5 ccm einer Dezinormalsalzsäurelösung von 1 : 100 zusetzt und es auf 1 Stunde in den Thermostaten stellt, nach Ablauf dieser Stunde die gewöhnliche Prozedur wiederholt, man als Resultat bekommt: Röhrchen mit Normalserum eine fast vollständige Hämolyse, Röhrchen mit Luesserum eine fast vollständige Hemmung, jedoch ist die Reaktion nicht so schön wie bei den Versuchen mit Magensaftlösung.

Was die innere Bedeutung der bisher beobachteten Erscheinungen betrifft, so können wir jetzt nur die Vermutung aussprechen, daß es sich hier um eine Erscheinung handelt, die derjenigen analog ist, welche Morgenroth und Capri[1]) bei der Wirkung des Pepsins und Trypsins auf die hämolytischen Eigenschaften des Cobragiftes beobachteten.

Schlußfolgerungen.

1) Wie aus meinen Versuchen ersichtlich ist, bekommt man mittels Magensaftlösung dieselben Resultate wie mit dem Wassermannschen hämolytischen Ambozeptor.

2) Eine Verdünnung von Magensaft von 1 : 100 gibt mit Normalserum stets vollständige Hämolyse und mit Luesserum stets vollständige Hemmung.

3) Dezinormalsalzsäurelösung 1 : 100 (also Zentisemalsalzsäure) gibt mit Normalserum ebenfalls Hämolyse, mit Luesserum Hemmung, jedoch ist die Reaktion nicht so deutlich, wie mit Magensaftlösung.

4) Normalsera von nicht luetischen Personen, wenn sie auch an anderen infektiösen Krankheiten leiden, geben mit Magensaftlösung die spezifische Wassermannsche Reaktion nicht.

5) Die Ursache der Reaktion ist eine rein chemische.

6) Zwischen Magensaft und Luesserum besteht eine Attraktion, Bindungsfähigkeit.

7) Luesserum besitzt die Fähigkeit, an und für sich den Magensaft zu verdauen.

Ueber den Zusammenhang zwischen Luesserum und Magensaft sowie über meine Beobachtungen in dieser Beziehung werde ich in einer speziellen Arbeit berichten.

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 4. 1907. p. 248.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Zur Identifizierung des Bacillus faecalis alcaligenes.

[Aus dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Straßburg.]

Von Oberstabsarzt a. D. Dr. **Georg Kühnemann,** Berlin-Zehlendorf.

Mit 1 Tafel.

Der Bacillus faecalis alcaligenes hat in mehr als einer Hinsicht das Interesse der Bakteriologen in Anspruch genommen. Ist er es doch, der auf dem Fuchsin-Endo-Nährboden und Lackmusnutroseagar dem Typhusbacillus vollkommen gleiche Kolonieen bildet, die erst durch die Agglutination von ihm zu differenzieren sind. Auch seine sonstigen kulturellen und morphologischen Eigenschaften, die freilich von denen des Typhusbacillus sehr abweichen, haben zu mancherlei eigenartigen Hypothesen geführt. So veröffentlichten in den Jahren 1904/05 Altschüler und nach ihm Doebert Mitteilungen, daß es ihnen gelungen sei, einen Typhusbacillus in einen Faecalis alcaligenes und umgekehrt einen Alcaligenes in ein die biologischen Eigenschaften des Typhusbacillus aufweisendes Stäbchen umzuzüchten. Die Nachuntersuchungen ergaben freilich bald, daß die von den genannten Autoren benutzten Stämme nicht Reinkulturen waren, und daß ihre Untersuchungsergebnisse, die mit Recht einiges Aufsehen erregen mußten, aus jenem triftigen Grunde der Beweiskraft entbehrten. Gaehtgens (1) hat später in einer trefflich geschriebenen Arbeit den Nachweis geführt, daß unter bestimmten Bedingungen in einem Typhus-Alcaligenes-Gemisch die eine oder die andere Bakterienart völlig verschwindet und dadurch die übrig bleibende als Reinkultur erhalten wird, und daß sich aus dieser Tatsache die mit Hilfe der gebräuchlichen Methoden gemachten, an und für sich richtigen, aber irrig gedeuteten Beobachtungen Altschülers zwanglos erklären lassen.

Es hätte übrigens jener ausgiebigen Beweismittel gar nicht bedurft, um darzutun, daß Typhusbacillus und Faecalis alcaligenes niemals identisch sein können. Allein schon die morphologische Untersuchung läßt uns einwandfrei Eigenschaften erkennen, welche beide Arten so wesentlich unterscheiden, wie etwa bei den Insekten Zahl und Anordnung der Flügel. Es ist die Eigenart der Begeißelung, die den Faecalis alcaligenes von der ganzen Typhus- und Paratyphusgruppe trennt. Allerdings erklärt Petruschky (2), dem die Züchtung des Alcaligenes zuerst gelungen ist, als gemeinsames Kennzeichen für diesen und den Typhusbacillus einen vollständigen Kranz von Geißeln bei Färbung nach Loeffler, und dieser Befund ist bei allen ferneren Beschreibungen und Abhandlungen als maßgebend angenommen worden.

Gelegentlich meiner Untersuchungen über die Geißeln der Bacillen der Typhus- und Paratyphusgruppe und über die Veränderungen der Geißeln bei der Agglutination (3—5) habe ich auch zahlreiche Stämme des Faecalis alcaligenes verschiedenster Herkunft nach dieser Richtung hin geprüft und gefunden, daß die Geißeln des Faecalis stets polar (teils mono-, teils bipolar) angeordnet sind, daß hingegen eine peritriche Anordnung, wie bei den Typhusbacillen, niemals angetroffen wird.

Leider erfreut sich die Geißelfärbung wegen ihrer vermeintlichen Schwierigkeit und Unsicherheit nur einer geringen Beliebtheit, und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daraus ist es wohl erklärlich, daß Angaben über Form und Art der Begeißelung so selten nachgeprüft werden. Und doch kann allein durch diese Methode das Ektoplasma und damit die wahre Gestalt, auch der geißellosen Bakterien, zur Darstellung gebracht werden. Die Ausführung selbst ist äußerst einfach und führt, wenn die von mir gebrauchte Modifikation der Loefflerschen Methode angewendet wird, ausnahmslos zum Ziele. Man tut gut, nur frisch angelegte, etwa 24 Stunden alte Agarkulturen für die Ektoplasmafärbung, wie die Geißelfärbung richtiger zu nennen wäre, zu verwenden. Das Deckgläschen wird mit Xylol und Alkohol gereinigt, in der Flamme ausgeglüht und mit einem Tröpfchen destillierten oder gewöhnlichen Wassers beschickt. Es ist besonderer Wert darauf zu legen, das mit der Platinspitze entnommene Teilchen der Kultur nicht zu verreiben, sondern durch Eintauchen der Spitze an verschiedenen Stellen des Tröpfchens vorsichtig zu verteilen; denn nur so gelingt es. gute Präparate, in denen die Geißeln nicht abgerissen sind, zu erhalten. Es ist gleichgültig, ob das Tröpfchen an der Luft oder durch vorsichtiges Erwärmen über der Flamme getrocknet wird. Ein Fixieren mittels Durchziehens durch die Flamme findet nicht statt. Alsdann Beizen mit der bekannten Loefflerschen Beize unter Erwärmen derselben auf dem Deckglase bis zur Dampfbildung mindestens 2 Minuten lang. Wird eine kräftigere Färbung für photographische Aufnahmen gewünscht, so ist es zweckmäßig, die Beizung auf 3 bis 4 Minuten auszudehnen. In diesem Falle kommt es allerdings auch leichter zu Niederschlägen. Kräftiges Abspülen des Präparates mit Wasser, Entfernen der Beize von den Rändern, nochmaliges Abspülen mit Wasser und darauf mit absolutem Alkohol, der wiederum durch Wasserspülung entfernt wird. Nunmehr erfolgt die eigentliche Färbung mit Anilinwasserfuchsin- oder Karbolfuchsinlösung, die auf dem Deckgläschen bis zur Dampfbildung erwärmt und mindestens 8 Minuten auf ihm belassen wird. Man hat nur darauf zu achten, daß die Farblösung nicht von den Rändern her eintrocknet, da sonst Niederschläge entstehen. Kürzere Färbedauer als 8 Minuten ist nicht zu empfehlen; die Geißeln sind sonst gar nicht oder nur schwach gefärbt. Auch widerrate ich jedem Zusatz von Natronlauge oder von Säure, da er nur störend auf die Färbung einwirkt. Auf diese Weise gelingt die Darstellung der Geißeln bei allen Bakterien, gleichgültig ob es sich um Säure- oder Alkalibildner handelt.

Der Faecalis alcaligenes zeigt nun eine sehr eigenartige, ja ich möchte sagen, typische Begeißelung. Die Geißeln befinden sich stets an den Polen, nie an den Längsseiten. Meist ist nur ein Pol, seltener sind beide Pole besetzt, bald sind die Geißeln einfach, bald mehrfach, bald ungeteilt, bald geteilt. Die Teilung erfolgt gewöhnlich unweit der Basis der Geißel, öfters aber auch erst in der Mitte; zuweilen bemerkt man, daß die beiden Enden der Geißel sich nach der Teilung erst in einer oder zwei Windungen umeinander drehen, bevor sie sich voneinander entfernen. Geteilte Geißeln lassen sich, wenn auch weit seltener und viel weniger typisch, bei den Bacillen der Typhus-, Paratyphus- und Coli-Gruppe nachweisen. Anfangs hielt ich den Befund bei den zuletzt genannten Gruppen für ein Kunstprodukt, entstanden durch Uebereinanderlagerung oder Apposition benachbarter Geißeln. Seitdem ich aber dieses Bild als regelmäßige Erscheinung beim Alcaligenes nachweisen konnte, bin ich der Ueberzeugung, daß überhaupt bei den Bakterien eine Teilung der Geißeln all-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

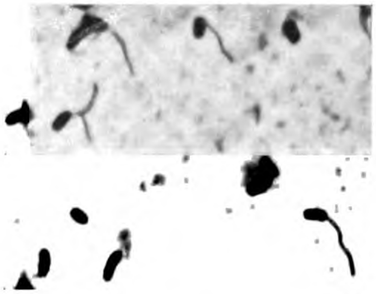


Fig. 5.

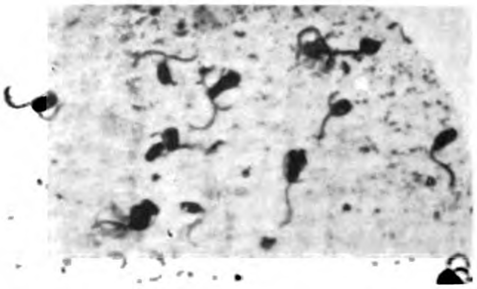


Fig. 6.

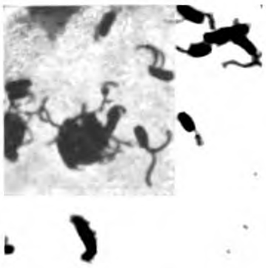


Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Kühnemann phot.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gemeiner vorkommt. Durch diesen Nachweis wäre eine Schranke gefallen, welche die Spaltpilze von den Vertretern der niedersten Tierformen, den Protozoen, trennt; denn bei letzteren ist die Teilung der Fortbewegungsorgane ein gewöhnlicher Befund, während sie bei den Bakterien bisher noch nicht bekannt war.

Der Nachweis des Faecalis alcaligenes durch die Geißelfärbung gelingt so leicht, daß ich ihn zur Differenzierung vom Typhus- und Paratyphusbacillus auf der Endo-Platte an Stelle der Agglutination stets angewendet habe. Der geringe Zeitverlust, der die Geißelfärbung (15 Minuten) gegenüber der Agglutination erfordert, wird reichlich aufgewogen durch die Sicherheit des Verfahrens.

Nach einer Mitteilung von Hamm aus der Universitätsfrauenklinik in Straßburg besitzt der Faecalis alcaligenes auch pathogene Eigenschaften. Der Autor hatte Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, bei dem im Anschluß an eine Enteritis sich Schwangerschafts-Pyelonephritis und puerperale Peritonitis entwickelte. Im Exsudat wurde der Faecalis alcaligenes einwandfrei als einziger Mikroorganismus nachgewiesen. — Bei der Bedeutung, die dem Faecalis somit auch als Krankheitserreger zukommt, erscheint es mir nicht unwichtig, ein weiteres Kennzeichen zu seiner sicheren Identifizierung angegeben zu haben.

Literaturverzeichnis.

1) Gaehtgens, Ein Beitrag zur Biologie des Bacillus faecalis alcaligenes. (Arch. f. Hyg. Bd. 62. 1907.)
2) Petruschky, Bacillus faecalis alcaligenes. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 19. 1896.)
3) Kühnemann, Mikrophotographische Demonstrationen über die Geißeln der Typhusbacillengruppe. (Sitzungsber. d. naturw.-med. Ver. Straßburg. — Münchon. med. Wochenschr. 1910. No. 4.)
4) — —, Zur morphologischen Differenzierung des Typhus- und des Paratyphus B-Bacillus mittels der Geißelfärbung. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910.)
5) — —, Ueber Veränderungen der Geißeln bei der Agglutination. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910.)
6) Hamm, Ist der Bacillus faecalis alcaligenes für den Menschen pathogen? (München. med. Wochenschr. 1910. No. 5.)

Erklärung der Photogramme.

Fig. 1. Bacillus faecalis alcaligenes von einer frisch aus Stuhl gezüchteten Agarkultur. Aufnahme mit Zeiss, Apochromat 2 mm, Kompensationsokular 16. (Vergrößerung 2250.)

Fig. 2—9. Derselbe aus verschiedenen, teils frischen, teils älteren (auf künstlichen Nährböden fortgezüchteten) Agarkulturen. Aufnahmen mit Zeiss, Apochromat 2 mm, Kompensationsokular 12. (Vergrößerung 1500.)

Nachdruck verboten.

Zur bakteriologischen Typhusdiagnose.

Von Dr. **Georg Mayer,** München.

Conradi ist auf einige Ausführungen meiner Arbeit über Typhus etc. (Bd. 52 dies. Zeitschr. Heft 3) in Bd. 56. Heft 3/4. p. 395 zurückgekommen. Diesen Ausführungen gegenüber stelle ich hiermit fest: Ich habe in besagter Schrift nirgends behauptet, daß ich „zuerst auf das gleichzeitige

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbacillen aufmerksam wurde". Seite 260 steht der Satz: „Ich teilte ihm schon 1904 meine damaligen gleichartigen Beobachtungen mit."

Ebensowenig behaupte ich, daß mir „der erste Nachweis von Paratyphuskeimen im Wasser geglückt sei". Seite 261 heißt es: „Aber schon im Jahre 1904 hatten wir im Juni einen solchen Befund" und Seite 266: „Vom Paratyphusbacillus nicht unterscheidbare Keime wurden von mir bereits 1904 im Wasser einer Quelle etc. festgestellt", wobei der Wert (siehe Anm. p. 261) deutlich auf „Quelle" liegt.

Man sollte doch mindestens verlangen können, daß eine Arbeit richtig gelesen wird, bevor man derartige haltlose Angriffe erhebt. Endlich sagt Conradi: „Auch die Kenntnis der Tatsache, daß Paratyphusbacillen vorübergehend im Blut gesunder Personen kreisen, rührt nicht von ihm her, wie er behauptet". Ich stelle hiermit fest: Auf der Leiterkonferenz in Saarbrücken 1907, bei der Conradi anwesend war, als ich unter Betonung meine Erstfälle vorbrachte, hatte niemand, auch nicht Conradi, über ähnliche Fälle zu berichten!

Weiter auf die Bemerkungen Conradis einzugehen, dürfte nun nicht mehr erforderlich sein.

18. November 1911.

Nachdruck verboten.

Ueber die Darstellung von Geisselzöpfen bei Bact. typhi, Bact. Proteus und den Bakterien der Salmonella-Gruppe mit der Methode des Tuscheausstrichpräparates.

Von Dr. med. **H. A. Gins,**
Assistent der bakteriologischen Abteilung des Städt. Hygienischen Instituts zu Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. M. Neisser).

Mit 1 Tafel.

In einer früheren Mitteilung[1]) habe ich bereits die Vorzüge des Burrischen Tuscheverfahrens für bakterioskopische Zwecke hervorgehoben und konnte mit meiner schon damals empfohlenen Methode des sehr dünnen Tuscheausstriches einige schwer darstellbare Objekte, wie z. B. die Geißeln der kleinen Mäusespirille, die amöboiden Fortsätze der Blutplättchen usw. auf eine besonders einfache und prägnante Weise zu Gesicht bringen. Bezüglich der Darstellung von Bakteriengeißeln mußte ich mich damals mit dem Resultat bescheiden, daß sie bisher im Tuscheausstrichpräparat nicht sichtbar gemacht werden konnten. Sangiorgi[2]), der sich dann mit dem Versuch ihrer Darstellung befaßt hat, scheint auch nicht zu einem befriedigenden Resultat gelangt zu sein.

Nach mehrmonatiger Unterbrechung nahm ich Versuche mit diesem Ziel wieder auf, veranlaßt durch eine Beobachtung, die Dr. Altmann, damals Abteilungsvorsteher der bakteriologischen Abteilung, gemacht hatte. Eine Typhus-Bakterienaufschwemmung für Zwecke der Komplementbindungsreaktion blieb im Gegensatz zu allen anderen gleicherweise hergestellten Aufschwemmungen auch nach scharfem Zentrifugieren noch stark getrübt. In einem hieraus hergestellten Tuscheausstrich fanden

1) Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 52. 1909.
2) Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910. p. 94.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sich reichlich feine spirochätenähnliche Gebilde mit auffallender Regelmäßigkeit der Windungen, die meistens freilagen, in einigen Fällen jedoch an einem Typhusbacillus angeheftet erschienen. Diese Gebilde waren bei Dunkelfeldbeleuchtung als feinste, starre, unbewegliche Fädchen in geringer Zahl sichtbar, waren mit keiner der gewöhnlichen Färbungen darstellbar und ließen sich nicht zur Vermehrung bringen. Das Präparat nach der Zettnowschen Geißelfärbungsmethode dagegen zeigte sie sehr reichlich und deutlich. So kamen wir zu der Ansicht, daß es sich hier um ein auffallend reichliches Vorhandensein von Geißelzöpfen handeln müsse, bei denen ja solche Formen schon lange bekannt sind.

Alle Versuche, ein ähnliches Bild zu erreichen, schlugen damals fehl, obwohl der gleiche Typhusstamm in der gleichen Weise noch oftmals verarbeitet worden war.

Die Aussichten, mit Hilfe des Tuscheverfahrens zu einer einfachen Geißeldarstellung zu gelangen, wurden wesentlich besser, nachdem ich von einem lange Zeit nicht mehr umgezüchteten Typhusstamm eine Kultur auf Schrägagar erhielt, die im Tuscheausstrich zahlreiche feinste spirochätenähnliche Fädchen aufwies und damit lebhaft an die oben beschriebene Bakterienaufschwemmung erinnerte. Die Weiterzüchtung auf gewöhnlichem neutralen Agar ließ diese Gebilde wieder verschwinden, d. h. in den 20-stündigen Kulturen waren sie entweder nicht nachzuweisen oder nur in so geringer Zahl, daß ein Uebersehen leicht möglich war. Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß es sich auch in diesem Falle um Geißeln handelte.

Dieser Typhusstamm, der augenscheinlich große Neigung zur Bildung von Geißeln zeigte, wurde nun möglichst gründlich geprüft. Und zwar machte ich von sehr jungen Agarkulturen auf vorgewärmten Nährböden stündlich Tuscheausstriche und untersuchte denselben Stamm auf allen Nährböden, die mir im Institut zur Verfügung standen. Es ergab sich auf Grund zahlreicher Versuche, daß vor allem das Alter der Kultur von großer Bedeutung bezüglich des Auftretens der oben erwähnten Gebilde war, daß die Wahl des Nährmediums von Einfluß zu sein scheint und daß die abwechselnde Verwendung verschiedener Nährböden begünstigend wirken kann. Die Sichtbarmachung von Geißeln gelang bei diesem Typhusstamm jedesmal, wenn die Tuscheausstriche von einer Kultur gemacht wurden, die zwischen 6 und 8 Stunden auf vorgewärmtem Nährboden gewachsen war. Besonders reichlich waren sie in Präparaten von Glyzerinagar und Traubenzuckeragar. Löffler-Serum erwies sich als unzuverlässig. Bei längerem Weiterzüchten auf der gleichen Nährbodenart schien mir das Auftreten von Geißelzöpfen, denn um solche handelt es sich, geringer zu werden. Eine oder zwei Passagen auf einem anderen geeigneten Nährboden ergaben dann wieder bessere Resultate. Das Ergebnis all dieser Versuche war, daß es regelmäßig gelang, bei diesem Typhusstamm in der 6-stündigen Kultur auf vorgewärmtem Glyzerinagar mit Hilfe des Tuscheausstrichpräparates Geißeln, d. h. Geißelzöpfe nachzuweisen.

Daß es sich tatsächlich um Geißelzöpfe handelte, ergibt sich aus einer Reihe von Beobachtungen. Die Tusche, in der von Burri[1]) empfohlenen Weise vorbereitet, war frei von Verunreinigungen, besonders waren keine Gebilde darin vorhanden, die eine Vortäuschung ermöglicht hätten, sie wurde überdies häufig kontrolliert. Die zu den

1) Burri, R., Das Tuscheverfahren. Jena 1909.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Versuchen benutzte Typhuskultur war absolut sicher rein, wie sich aus mehrmaliger Prüfung auf Plattensätzen ergab. Weiterhin sprach sehr wesentlich für unsere Annahme, daß die Darstellung solcher Gebilde nur von festen Nährböden aus gelang. In Bouillonkulturen und im Agarkondenswasser konnte ich niemals ähnliches sehen. Die Erklärung dürfte darin zu suchen sein, daß die Bakterien in der Flüssigkeit in lebhafter Bewegung sind, während sie auf der Agaroberfläche in engem Kontakt mit anderen unbeweglich liegen. Im ersteren Fall sind die Geißeln entfaltet, oder werden durch das flüssige Medium auseinandergehalten, wobei auch elektrische Vorgänge mitspielen können, im letzteren Falle ist durch die geringere Menge der Flüssigkeit Gelegenheit gegeben zu einem Aneinanderkleben der Geißeln. Es ist also das, was im Tuschepräparat als ein feiner spirillenähnlicher Faden erscheint, immer eine Summe von Einzelgeißeln. Den strikten Nachweis, daß es sich um Geißelzöpfe handelt, liefert das Klatschpräparat von der Agarplatte. Hier sieht man an günstigen Stellen, z. B. am Rand isolierter Kolonieen eine sehr große Zahl von Geißelzöpfen, die meistens einem Bakterienkörper angeheftet sind und alle möglichen Stadien der Verklebung oder beginnenden Entfaltung repräsentieren. Es ergeben sich an solchen Stellen des Präparates sehr charakteristische Bilder, manchmal die reinsten Riesenformen von Geißelzöpfen mit größerem Querschnitt als dem der Bakterien. Die in großer Zahl geißellos erscheinenden Bakterien weisen darauf hin, daß die Entwickelung von Geißelzöpfen in der Kultur auf festen Nährböden keine Eigenschaft aller Individuen ist, daß sie jedoch zumal unter den oben erwähnten günstigen Bedingungen in reichlichem Maße auftritt. Die mannigfaltigen Stadien der Entfaltung, z. B. besonders breiter Zöpfe oder Zöpfe, die schon deutliche Längsstreifung aufweisen, oder Reste von Zöpfen, die an dem Bakterienleib als heller Saum oder unscharf konturierter Schweif erscheinen, weisen darauf hin, daß im Tuscheausstrichpräparat nur Geißeln als solche zu erkennen sind, die, eng miteinander verklebt, einen einzigen Körper darstellen. Die einzelne Geißel ist in der Tusche nicht sichtbar zu machen, sie ist zu fein. So erklären sich denn auch ungezwungen die zahlreichen Bakterien ohne Zöpfe, die zumal im Klatschpräparat auffallen, dadurch, daß ihre Geißeln entfaltet und einzeln liegen.

Durch welche Einflüsse es zur Bildung von Geißelzöpfen kommt, konnte ich nicht aufklären. Vielleicht ist der Feuchtigkeitsgehalt des Nährbodens nicht ohne Einfluß. In verschiedenen Fällen schien mir der trockene Nährboden eine größere Ausbeute an Geißelzöpfen zu geben, als der feuchte, wohl weil in dem ersteren die Geißeln größere Neigung zum Verkleben haben. Für diese Anschauung spricht der Umstand, daß die Geißelzöpfe regelmäßig nicht mehr nachzuweisen waren, wenn die Bakterienmasse vorher einige Zeit in irgendeiner Flüssigkeit aufgeschwemmt wurde. Eine besondere Stellung nahm unter diesen die Formaldehydlösung ein, die nach Zettnows Ansicht die Geißeln zur Entfaltung bringt. Wurde nämlich Bakterienmasse, die reichlich Zöpfe enthielt, in einer schwachen Formaldehydlösung dicht aufgeschwemmt, und von dieser Aufschwemmung in Tusche ausgeschieden, so waren keine Geißelzöpfe mehr nachzuweisen. Wurde aber eine Kultur mit reichlicher Geißelzopfentwickelung in der Petri-Schale mit einer gleichen Lösung übergossen, einige Minuten ruhig stehen gelassen, dann abgeschwemmt und in Tusche ausgestrichen, so waren die Geißelzöpfe noch sichtbar. In dem ersten Falle wurden die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Geißelzöpfe mit dem Einbringen in die Flüssigkeit entfaltet, in dem letzteren wurden sie durch das Formaldehyd in situ gehärtet.

Nachdem mir die Darstellung von Geißelzöpfen bei diesem Typhusstamm gelungen war, versuchte ich dasselbe mit einer Reihe anderer Typhus- und Paratyphusstämme, die teils frisch herausgezüchtet waren, teils aus der Kulturensammlung des Instituts entnommen waren. Sämtliche Stämme wurden 6 Stunden auf vorgewärmtem Glyzerinagar gezüchtet und dann in feiner Schicht in der Tusche ausgestrichen. (Technik folgt weiter unten.) Bei allen konnte ich reichliche Entwickelung von Geißelzöpfen beobachten.

Unter den Typhusstämmen fanden sich einige (K 1—4), bei denen die Form der Geißelzöpfe sich von der gewöhnlich beobachteten Form scharf unterschied. Während nämlich in der Regel die Geißelzöpfe durch ihre Windungen am meisten der Recurrens-Spirille glichen, fanden sich bei diesen 4 Stämmen Geißelzöpfe, die in hohem Maße an die Spirochaete pallida erinnerten. Es waren dies Stämme, die bei der ersten Uebertragung auf Glyzerinagar sehr schlecht wuchsen und erst bei der zweiten Passage normales Wachstum zeigten.

Nach den Typhus- und Paratyphusstämmen prüfte ich alle in unserer Sammlung vorhandenen, der Salmonella- und Ratingruppe angehörigen Kulturen durch und fand bei allen, mit alleiniger Ausnahme des Bac. Aertryck, Geißelzöpfe. Ob der Bac. Aertryck zufällig versagte oder ob er sich auch in dieser Hinsicht als eigenartig erweist, konnte ich nicht weiter verfolgen.

Wie schon erwähnt, ist mittels der Tuscheausstrichmethode nicht die einzelne Geißel sichtbar zu machen, sondern nur die Vereinigung mehrerer Geißeln zu einem Geißelzopf. Es ist daher nicht verwunderlich, daß es bei Bakterien, die keine Neigung zur Geißelzopfbildung haben, oder bei Vibrionen, die teilweise überhaupt nur eine Geißel haben, nicht gelang, im Tuscheausstrich Geißeln darzustellen. Bact. coli und paracoli zeigten niemals Geißelzöpfe, ebenso nicht Bac. faecalis alcaligenes, Vibrio cholerae und Vibrio Metschnikoff und ein Wasservibrio.

Eine besondere Stellung zur Geißeldarstellung nahm Bact. Proteus ein. Eine Reihe von Proteus-Stämmen gab im Tuscheausstrich von 4- und 6-stündigen Kulturen Bilder, die unter sich gut übereinstimmten, dagegen sich durch die Art der Geißeldarstellung von Typhus, Paratyphus usw. streng unterschieden. Das ganz außerordentliche Geißelbildungsvermögen von Bact. Proteus kam im Tuscheausstrisch auf eine eigenartige, aber deutliche Weise zum Ausdruck, und zwar am besten an den langen Formen, die in 4- oder 6-stündigen Kulturen regelmäßig zu finden waren. Für die Darstellung der Geißelzöpfe bei Bact. proteus bewährten sich am besten 4—6-stündige Kulturen von gewöhnlichem Agar. Man sieht bei den darin auftretenden langen Formen einen auffallenden, hellen Saum um den ganzen Bakterienleib, fast immer an dem einen Ende besonders groß erscheinend, wie ein Schweif. Der Saum hat in der Regel den mehrfachen Durchmesser des Bakterienleibes. Da Bact. Proteus nur geringe Neigung zur Gcißelzopfbildung zu haben scheint, ist der Saum meist strukturlos, es finden sich jedoch auch Formen, wo man in dem Saum zahlreiche geschlängelte Geißelzöpfchen von viel geringerer Prägnanz als bei Typhus, Salmonella- und Ratingruppe sieht. Der helle Saum erklärt sich durch die massenhafte Entwickelung seitenständiger Geißeln, die die Tusche zum Teil verdrängen, der besonders groß und hell erscheinende Schweif besteht

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

aus Geißeln, die dem in Bewegung befindlichen Bakterium nachschleppen. Kommt es nicht zu einer sehr reichlichen Geißelentwickelung, so sieht man wenige, sehr feine, nur schwer erkennbare Geißelzöpfchen, die fast nie von dem Bakterienleib losgetrennt sind und vorwiegend endständig, auch wieder in Gestalt eines Schweifes angeordnet sich vorfinden. Derart lange und deutliche Geißelzöpfe mit regelmäßigen Windungen, wie sie immer bei Typhus- und Paratyphusbacillen auftraten, waren bei Bact. Proteus nie zu finden. Diese Eigentümlichkeit in der Geißeldarstellung unterscheidet Bact. Proteus sicher von den anderen erwähnten Bakterienarten.

Besonders interessant waren die Ergebnisse einiger Versuche, die ich machte, um das Verhalten der Geißelzöpfe gegenüber Immunseris zu studieren. Zu diesem Zweck wurde der Tuschetropfen mit dem betreffenden Immunserum vermischt, die Kultur dann in diesem Gemisch verrieben und ausgestrichen. Zur Kontrolle wurde immer ein gleichartiges Präparat ausgestrichen, bei dem der Tuschetropfen durch normales Serum verdünnt war. Dabei stellte sich folgendes heraus: Wurde eine 6-stündige Paratyphuskultur im Tuschetropfen mit normalem Kaninchenserum verrieben, so waren zahlreiche Geißelzöpfe sichtbar. Wurde statt Normalserum Paratyphusimmunserum vom Kaninchen verwandt, so war kein einziger Geißelzopf mehr zu finden. Ein gleiches Resultat ergab sich bei Verwendung einer Typhuskultur. Mit Normalserum ausgestrichen, waren zahlreiche Geißelzöpfe sichtbar im Ausstrich, mit Typhusimmunserum der gleichen Tierart fand sich nicht ein einziger Geißelzopf. Dagegen waren sie unvermindert zu sehen, wenn die Typhuskultur mit sogenanntem Schweinepestserum oder mit Paratyphusserum ausgeschieden war. Hand in Hand mit dem Verschwinden der Geißelzöpfe ging eine sehr deutliche Agglutination der Bakterien, im Tuscheausstrich durch sehr intensive Haufenbildung auffallend, und eine Veränderung des Aussehens der Bakterien, die einen geschrumpften Eindruck machten. Versuche mit Seren von Patienten, die einen Agglutinationstiter von 1:300 gegen Typhus- oder Paratyphusbacillen hatten, ergaben keine derart eindeutigen Resultate. Es war zwar unter dem Einfluß des agglutinierenden Patientenserums eine Abnahme der Geißelzöpfe und deutliche Agglutination festzustellen, jedoch konnte ich nie ein derart promptes Verschwinden der Geißelzöpfe beobachten, als wie bei Verwendung von Serum hochimmunisierter Tiere, das spezifisch auf die Geißelzöpfe einzuwirken schien.

Eine für die Diagnosestellung praktische Bedeutung ist dieser Erscheinung nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht zuzubilligen, jedoch kann sie vielleicht zur Gewinnung weiterer Einblicke in die Wirkungsweise agglutinierender und bakteriolytischer Seren auf junge Typhus- und Paratyphuskulturen beitragen.

Bezüglich der Herstellung der Tuscheausstrichpräparate hielt ich mich im allgemeinen an das, was ich in meiner ersten Mitteilung bereits empfohlen hatte. Die Tusche von Grübler, Leipzig, bezogen, die entweder längere Zeit sedimentiert oder sehr scharf zentrifugiert war, wurde unverdünnt angewandt und erst auf dem Objektträger mit Wasser oder einem anderen geeigneten Material auf das doppelte Quantum verdünnt. Zur Erzielung brauchbarer, gleichmäßiger und dünner Ausstriche geht man zweckmäßig folgendermaßen vor: Auf der rechten Schmalseite des Objektträgers wird mit einer mittleren Oese ein Tropfen Tusche angebracht, dieser mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und in diesen Tropfen etwa eine nadelkopfgroße Menge der Kultur gut verrieben.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dann wird mit der Schmalseite eines bekanteten Objektträgers von rechts nach links derart ausgestrichen, daß der Tuschetropfen, den man mit dem Ausstreicher gesammelt hat, nachläuft. Auf diese Art lassen sich immer brauchbare Ausstriche gewinnen. Da die Masse über den ganzen Objektträger ausgebreitet wird, muß man eine genügende Menge Kultur verwenden. Zur Erreichung von Klatschpräparaten empfehlen sich am meisten Petri-Schalen, auf deren Agaroberfläche die Kolonieen isoliert sind. Man legt einen sterilen Objektträger auf die bewachsene Agaroberfläche, drückt leicht an und hebt dann den Objektträger an einer Längsseite mit ausgeglühter Pinzette auf, möglichst ohne horizontale Verschiebung. Sehr feuchte Platten erweisen sich als ungeeignet. Nachdem die Kulturmasse angetrocknet und durch Erwärmen fixiert ist, überstreicht man den Objektträger in der angegebenen Weise mit Tusche. In jungen Kulturen sieht man an günstigen Stellen, die nicht immer leicht zu finden sind, massenhaft feine Geißelzöpfe, in älteren, 18—24-stündigen Kulturen dagegen sieht man vereinzelt sehr große, besonders gut ausgebildete Zöpfe und die oben erwähnten Uebergangsstadien. Es lassen sich auch auf Deckgläschen Klatschpräparate erreichen, die man mit der Schichtseite nach unten auf verdünnte Tusche legt und so überzieht. In der Regel sind aber auf diese Weise nicht so regelmäßige Tuscheschichten zu erzielen als bei der empfohlenen Verwendung von Objektträgern.

Anhang betreffend Kapseldarstellung etc.

Außer zur Darstellung von Geißelzöpfen empfehle ich die Tuscheausstrichmethode zu einer sehr bequemen und prägnanten Darstellung von Bakterienkapseln in der Kultur in folgender Form:

1) Ausstreichen der Kultur in dem Tuschetropfen in der oben angegebenen Art.

2) Fixieren des Tuscheausstriches in konzentrierter Sublimatlösung 1 Minute lang.

3) Abspülen in Wasser.

4) Färbung mit Karbolthionin 5—10 Minuten lang.

5) Abspülen, Trocknen.

Auf diese einfache Art lassen sich die Kapseln außerordentlich instruktiv darstellen. Die Kapsel bleibt ungefärbt, scharf abgegrenzt gegen die Tusche, der Bakterienleib liegt gefärbt in der Kapsel. Diese Methode erlaubt, bei der Gruppe des Rhinosklerombacillus, sowie bei Micrococcus tetragenus und anderen Kapselbakterien das Vorhandensein einer Kapsel oder Schleimhülle in Kulturen auf festen Nährböden oder in Bouillonkultur mit Sicherheit nachzuweisen.

Ueber die Tuschedifferenzierung gramnegativer Bakterien hat in allerjüngster Zeit Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 56. 1910. Heft 2, Versuche angestellt. Er bediente sich zur Herstellung der Präparate mit Erfolg der Nachfärbung oder des nachträglichen Ueberstreichens mit Tusche, wie ich es bereits vor einem Jahre empfohlen hatte. Mit der von mir angegebenen Methode der Nachfärbung des Tuscheausstriches habe ich, wie anhangsweise mitgeteilt sei, eine Kultur des Micrococcus melitensis untersucht, wobei sich deutlich herausstellte, daß es sich nicht um einen Coccus, sondern um ein Stäbchen handelt.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Zusammenfassung.

1) In dünnen Tuscheausstrichpräparaten lassen sich bei gewissen Bakterienarten Geißelzöpfe darstellen, wenn möglichst junge, am besten 6-stündige Kulturen auf geeigneten vorgewärmten Nährböden verwandt werden.

2) Bei Bac. typhi, Paratyphi B, den Bakterien der Salmonella-Gruppe, mit Ausnahme des Bac. Aertryck, und der Ratingruppe sind Geißelzöpfe regelmäßig darzustellen, bei Bact. Proteus erscheinen die Geißelzöpfe regelmäßig, aber von den anderen verschieden.

3) Bei Bac. coli, paracoli, Bac. faecalis alcaligenes und einigen untersuchten Vibrionen waren Geißelzöpfe niemals nachzuweisen.

4) Unter dem Einfluß des entsprechenden Immunserums verschwinden die Geißelzöpfe, dieser Einfluß scheint spezifisch zu sein.

5) Geeignet nachgefärbte Tuschepräparate eignen sich sehr gut zur Kapseldarstellung in Kulturen.

Tafelerklärung.

1) Typhusgeißelzopf aus einer Bakterienaufschwemmung.
2) Typhusgeißelzöpfe aus 6-stündiger Glyzerinagarkultur.
3) Paratyphus-B-Geißelzöpfe aus 6-stündiger Glyzerinagarkultur.
4) Bac. proteus mit sehr reichlicher Geißelentwickelung aus 4-stündiger Kultur auf gewöhnlichem Agar.

Phot. Dr. Gins.

Nachdruck verboten.

Ein Keimzählapparat.

[Aus dem Institut für Molkereiwesen und landwirtschaftliche Bakteriologie der k. k. Hochschule für Bodenkultur in Wien.]

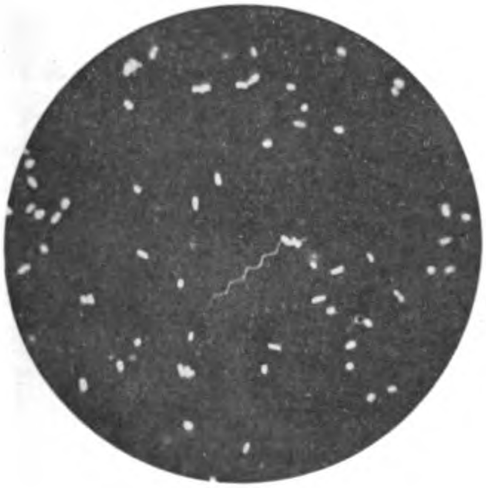
Von Dr. **Viktor Brudny**, Assistenten am Institute.

Mit 1 Figur.

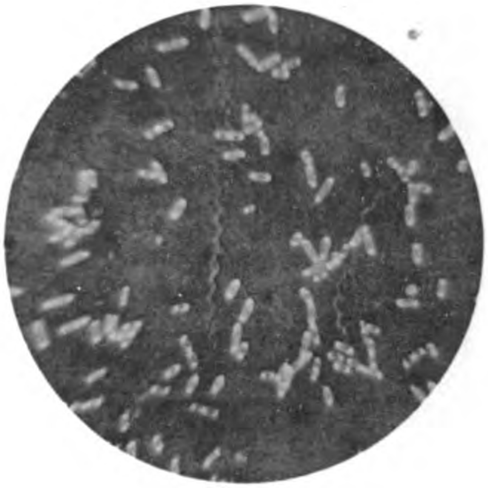
Die mikroskopische Zählung (Gesamtauszählung, Auszählung nach Gesichtsfeldern oder Gesichtsfeldteilen) wird aus verschiedenen Gründen bisher für die einzig zuverlässige gehalten. So wird angeführt, daß auch noch nach 8 Tagen einzelne Kolonieen so klein sind, daß man sie nur mit dem Mikroskop zu erkennen vermag. Weiter könne man auch nur mit dem Mikroskop entscheiden, ob eine bei Lupenbetrachtung als Pünktchen erscheinende Kolonie nicht aus zwei oder mehreren Kolonieen besteht.

Nun sind aber die Unterschiede zwischen der mikroskopischen Zählung und der mit dem freien Auge oder der Lupe ausgeführten nicht so groß, als daß man die letztere Zählmethode unbedingt verwerfen müßte. Die dabei auftretenden Fehler sind zum mindesten nicht größer als diejenigen, die man bei der Anlegung mehrerer gleich stark besäter Platten von dem gleichen Aussaatmaterial infolge der unvermeidlichen Ungenauigkeiten bei der Abmessung der Flüssigkeiten (Verdünnung, Aussaat) macht. Dazu kommt noch der Nachteil, daß die Platten bei

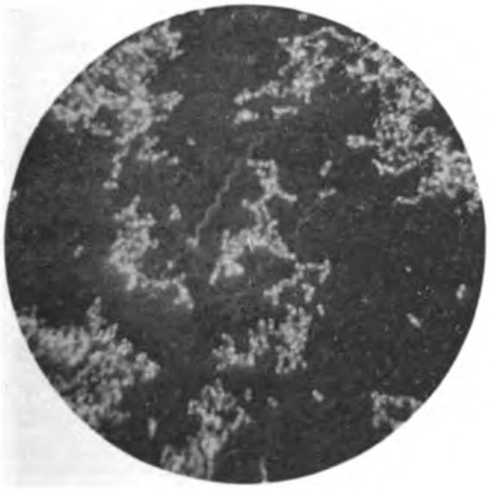
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN



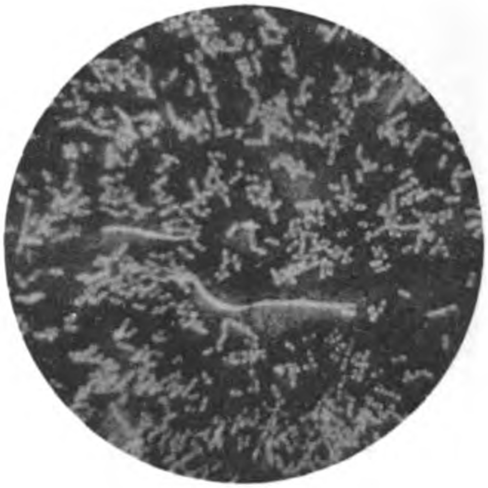
I.



II.



III.



IV.

J. B. Obernetter in München.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

der mikroskopischen Zählung leicht einer Infektion durch Schimmel und andere in der Luft stets vorkommende Mikroorganismen unterliegen, so daß sie für die weitere Untersuchung wertlos werden. Ein weiterer Grund, weshalb man bei der Bestimmung der Keimzahl nach einer gewissen Zeit (meist 4 Tagen) keine übertrieben große Genauigkeit anzuwenden braucht, ist die oft beobachtete Tatsache, daß sich die Kolonieenzahl auf den Platten meist durch 2, oft auch 3 Wochen von Tag zu Tag ändert; es kommen immer neue Kolonieen heraus, sei es daß sie aus schon ursprünglich geschwächten Keimen hervorgegangen sind, sei es daß die Keime sich erst allmählich den Temperatur- und Ernährungsverhältnissen anpassen müssen, die ihnen auf der Platte geboten werden. Uebrigens ist bekannt, daß sich sehr nahe aneinanderliegende Kolonieen oft durch ihre Stoffwechselprodukte gegenseitig hemmen, so daß sich bei sehr dicht besäten Platten die Keimzahl auch aus diesem Grunde nur annähernd angeben läßt. Solange also keine Konstanz der Keimzahl eingetreten ist, hat eine noch so genaue mikroskopische Zählung keinen Wert. Damit soll natürlich die Notwendigkeit einer mikroskopischen Beobachtung der Kolonieen nicht angezweifelt werden.

Daß stark verflüssigende Bakterien oder rasch wachsende Schimmelpilze, namentlich, wenn sie auf einer größeren Zahl von Platten auftreten, eine länger dauernde mikroskopische Zählung sehr erschweren, braucht wohl kaum erwähnt zu werden. Ebenso bekannt ist, daß die Verteilung der Kolonieen in der Gelatine oder dem Agar, besonders bei nicht ganz genau horizontal gestellten Platten oder ungenügender Mischung des Aussaatmaterials, oft eine derart ungleichförmige ist, daß man von der Auszählung nach Gesichtsfeldern oder Gesichtsfeldteilen absehen muß und nur die Gesamtauszählung übrig bleibt. Die Wolffhügelsche Zählplatte ist wohl aus diesem Grunde mit Recht schon lange verlassen worden.

Keimzählapparat n. Dr. Brudny. D.R.G.M.

Für die Zwecke der Gesamtauszählung mit freiem Auge, eventuell unter Zuhilfenahme der Lupe, wurde nun von dem Verfasser ein Apparat angegeben, der diese Arbeit auch bei einer großen Zahl von Platten sehr erleichtert. Die Kulturschalen (Petri-Schalen) werden in der Weise vorbereitet, daß man die Außenfläche der mit dem Nährboden behafteten Schale mittels eines Farbstiftes mit einem Netz von Linien überzieht, so daß in jedes Feld annähernd gleich viele Kolonien fallen. Bei weniger dicht besäten Platten ist oft nur eine Einteilung in 4 oder 8 Teile notwendig.

Während man nun früher die Summe der in jedem Feld enthaltenen Kolonieen durch lästiges Addieren kleiner Zahlen finden mußte, braucht man jetzt nur die Glasfläche über jeder Kolonie einfach mit der Spitze des Zählapparates zu berühren. Der in der äußeren Hülse verschiebbare Zählstift rückt in diese etwas hinein, dadurch springt am Zähler die nächste Zahl vor, gleichzeitig hinterläßt der Stift auf der Platte einen kleinen Tuschepunkt, so daß jede Kolonie nur einmal gezählt werden kann.

Durch Einfüllen von verschiedenfarbiger Tusche oder Tinte in die kleine Reißfeder an der Spitze des Zählstiftes kann man die nach einigen Tagen neu hinzugekommenen Kolonieen immer leicht konstatieren.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Dadurch, daß das Zählen ganz automatisch erfolgt, kann man seine Aufmerksamkeit auch mehr dem Aussehen der Kolonieen zuwenden, bei zweifelhaften Bildern eventuell die Lupe zu Hilfe nehmen oder — wenn die Platte später nicht mehr gezählt werden soll — auch das Mikroskop.

Der Apparat ist im bakteriologischen Laboratorium der k. k. Hochschule für Bodenkultur in Wien ausprobiert worden und hat sich für die genannten Zwecke als sehr geeignet erwiesen. Er ist von der Firma Franz Hugershoff in Leipzig, für Oesterreich auch durch den Erzeuger[1]) in einwandfreier Ausführung zu beziehen.

1) Eduard Ponocny, Präzisionsmechaniker, Wien IV, Heugasse 56.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Inhalt.

Brudny, Viktor, Ein Keimzählapparat, p. 478.

Cao, Giuseppe, Eine pathogene Sarcine, p. 387.

Casagrandi, O., Zur Aetiologie der Menschenpocken, p. 402.

Daniélopolu, D., Action des albumoses sur l'organisme tuberculeux. La substance active de la tuberculine est-elle réprésentée par les albumoses? p. 447.

Fontana, Arturo, Ueber die Verimpfbarkeit des Ulcus venereum auf die Hornhaut, p. 433.

Gins, H. A., Ueber die Darstellung von Geißelzöpfen bei Bact. typhi, Bact. proteus und den Bakterien der Salmonella-Gruppe mit der Methode des Tuscheausstrichpräparates, p. 472.

Hadley, Philip B., The use of carbolic acid in fowl cholera, p. 458.

Kozewaloff, S., Die Mortalität und Inkubationsperiode bei Rabies des Menschen nach dem Materiale der Wutschutzstation zu Charkow während der Jahre 1888—1908, p. 393.

Kozewaloff, S., Untersuchungen über die Infektiosität des Straßenvirus für weiße Mäuse bei subkutaner Applikation, p. 397.

Kühnemann, Georg, Zur Identifizierung des Bacillus faecalis alcaligenes, p. 469.

Livierato, Spiro, Weiteres über die Magensaftanaphylaxie, p. 442.

van Loghem, J. J., Varietäten des Typhusbacillus und variierende Typhusstämme, p. 385.

Manoiloff, E., Natürlicher Magensaft bei der Serodiagnose der Syphilis, p. 463.

Mayer, Georg, Zur bakteriologischen Typhusdiagnose, p. 471.

Meyer, K. F., Beiträge zur Genese und Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln in der Pathogenese des afrikanischen Küstenfiebers, p. 415.

Neslobinsky, N., Zur Kenntnis der Vogeltänien Mittelrußlands, p. 436.

Pirone, Raphaël, A propos des cicatrices rabiques, p. 392.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 6.
Ausgegeben am 11. Februar 1911.

Nachdruck verboten.

L'état actuel de nos connaissances sur l'étiologie du rhinosclérome.

[Institut d'Hygiène et de Parasitologie de l'Université de Lausanne.]

Par **B. Galli-Valerio.**

Avec 1 figure.

Comme on le sait, le rhinosclérome de Hebra (rhino-pharyngo-sclérome de Köbner, sclérome respiratoire de Bornhaupt et Baurowicz) est une maladie de type infectieux, contagieux, dont le siège primitif est presque toujours représenté par les cavités nasales, exceptionnellement par le larynx, mais qui peut envahir la bouche, le larynx, la trachée et même les bronches. C'est une affection qui, jusqu'à maintenant, n'a été observée que chez l'homme. L'affirmation de Dor et Leblanc[1]) qu'elle serait identique à la maladie du reniflement du porc (Schnüffelkrankheit) n'a pas été confirmée par Besnoit[2]). Cette affection du porc, du reste, semble se rapprocher plutôt de l'Osteitis fibrosa infantilis[3]). Le rhinosclérome débute en général par des symptômes très insidieux, tels que coryza, augmentation de la sécrétion nasale, diminution de l'odorat, éternuements fréquents. Souvent il y a de l'ozène et des épistaxis, et si le larynx est atteint dès le début, on note gêne de la respiration, voix voilée, rauque[4]). Après cette période de début, se manifestent les néoformations: Ce sont des nodules très bien distincts, généralement très durs, localisés à la peau du nez, plus rarement aux lèvres et le plus souvent à la muqueuse du nez, du naso-pharynx, de la bouche, du pharynx, du larynx, de la trachée, et même, dans de rares cas, des bronches. Tandis que les néoformations à la peau sont parfois de coloration normale, parfois rouge plus ou moins foncé, celles des muqueuses ont au début une coloration rosée, parfois grisâtre, et parfois peuvent présenter le type de polypes (Pawlowsky). Au muqueuses, la néoformation se présente souvent sous forme d'une infiltration diffuse qui détermine des sténoses (rétrécissement concentrique des choanes, rétrécissement de la glotte, sténose de la trachée). La lésion peut aboutir parfois à la perforation de la voûte du palais (un cas du Prof. Mermod), à l'adhérence du voile du palais avec la paroi postérieure du pharynx, à la déformation du nez et de la lèvre. Rarement on observe la réaction inflammatoire du voisinage et l'ulcération; plus rarement encore la lésion des ganglions du voisinage.

Le rhinosclérome n'est pas douloureux. Ce n'est que dans les dernières périodes et par suite surtout de complications, qu'on peut noter des douleurs. Sauf dans les périodes avancées de la maladie, où

---

1) Soc. d. scienc. vét. de Lyon. 1901. p. 75.
2) Rev. vét. 1903. p. 397.
3) Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Bd. 19. 1909. p. 258.
4) Roudaeff, Contribution à l'étude du rhinosclérome en Suisse. [Thèse de Lausanne.] 1905. p. 18—19.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

l'on observe des phénomènes de cachexie, l'état général du malade est bon.

Le rhinosclérome a une évolution très lente (jusqu'à 25 ans dans un cas du Prof. Mermod) et, sauf dans des cas exceptionnels, il aboutit à la mort, surtout par asphyxie, à la suite de la sténose du larynx ou de la trachée.

C'est à Hebra[1]) que nous devons la première description de cette maladie en 1870 et depuis lors on en a décrit un grand nombre de cas mais surtout, comme pour la lèpre, localisés à certains foyers. En Europe, un des pays où il a été le plus souvent observé, est l'Autriche-Hongrie, où il y a un foyer très important en Galicie et d'autres en Bohème et en Hongrie. Il est aussi fréquent dans la Petite Russie et dans certains districts de la Prusse orientale et de la Silésie. Un foyer assez important se trouve aussi en Suisse où, jusqu'à maintenant, on en a observé une 20re de cas, presque tous provenant du Canton du Valais et surtout de la Vallée de Bagnes[2]). Il est plus rare en Italie, très rare en Angleterre et en France. En dehors de l'Europe, des foyers importants ont été observés dans l'Amérique centrale, du Sud, et du Nord. Il a été aussi signalé en Egypte et en Algérie. Il est à se demander, si cette affection n'est pas plus fréquente que l'on ne pense, et si aux foyers indiqués il n'y en aurait pas beaucoup d'autres à ajouter. Il est fort probable en effet, qu'une bonne partie des cas de cette affection à évolution si lente, à diagnostic posé presque exclusivement par des spécialistes, échappe à une bonne partie des médecins, surtout à la campagne.

Les nodules du rhinosclérome, considérés par Hebra comme des sarcomes à petites cellules, sont formés par du tissu de granulation. Au début, on n'y trouve que des cellules rondes, accumulées surtout autour des vaisseaux. Dans de jeunes nodules, je n'ai jamais rencontré rien d'autre. Mais à mesure que les nodules se développent, on y voit apparaître, à côté de ces cellules, des cellules spéciales, plus ou moins sphériques, apparaissant comme gonflées, très pâles, très souvent finement réticulées, à noyau refoulé à la périphérie ou non visible. Ces grosses cellules, qui n'ont pas du tout le type de cellules géantes, sont plutôt des cellules en voie de dégénérescence. Ces cellules, connues sous le nom de cellules du rhinosclérome ou de cellules de Mikulicz, qui les a décrites le premier en 1876[3]), ne font jamais défaut dans les nodules bien développés, tandis que, comme je l'ai remarqué, elles peuvent manquer au début. À côté de ces cellules, on trouve parfois des globules hyalins. Plus les nodules vieillissent, et plus on y voit apparaître des travées de tissu conjonctif, tissu conjonctif qui donne justement la consistante ferme aux nodules du rhinosclérome. Dans un cas j'ai constaté un fort épaississement des parois des vaisseaux.

Si tous les observateurs sont d'accord sur les caractères histologiques du rhinosclérome, les divergences commencent quand il s'agit de l'agent spécifique qui détermine ces lésions.

Au premier abord Hebra, avait attribué le rhinosclérome à la tuberculose ou à la syphilis; Mikulicz à la syphilis, mais en 1882 v. Frisch[4]) observait et cultivait du rhinosclérome un bactérium

1) Wien. med. Wochenschr. 1870. No. 1.
2) Roudaeff, Travail cité.
3) Arch. f. klin. Chir. Bd. 20. 1876. p. 485.
4) Wien. med. Wochenschr. 1882. No. 32.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

connu aujourd'hui sous le nom de B. de Frisch ou de Bact. rhinoscleromatis. La découverte de v. Frisch, a été confirmée par tous les observateurs qui se sont occupés du rhinosclérome, et B. rhinoscleromatis a été placé dans le groupe des bactéries capsulées, dont le type est B. pneumoniae. Ce bactérium se rencontre dans les nodules du rhinosclérome, libre ou à l'intérieur de grosses cellules à protoplasma et à noyau encore bien conservés et surtout dans les cellules de Mikulicz. En déhors de ces lésions, B. rhinoscleromatis a été signalé par Rona, Huber et Kraus aussi dans des ganglions de rhinoscléromateux, mais Kraus[1]) se demande si le bactérium trouvé dans les ganglions n'était peut-être pas B. pneumoniae. Tout dernièrement Brault[2]) l'aurait aussi rencontré, dans un cas, dans les ganglions sushyoïdiens, mais pas dans des ganglions éloignés de la lésion rhinoscléromateuse.

B. rhinoscleromatis, est un bâtonnet à extrémités arrondies, de μ 0,6 à 1,5, isolé ou par deux, entouré par une capsule plus ou moins distincte dans les différentes cas. Dans les cultures il a la tendence à donner des formes plus allongées (pomme de terre, carotte), ou très courtes, presque ovoïdes (lait). Dans les cultures, la capsule disparait. Il ne présente point de spores, il est absolument immobile. Dans les frottis des nodules et dans les cultures, il se colore très bien par la fuchsine phéniquée, surtout diluée avec de l'eau et par le bleu au thymol. Ni moi ni la majorité des observateurs, n'avons jamais pu le colorer par la méthode de Gram. Il n'y a que Dittrich[3]) qui dit de l'avoir coloré par ce procédé, qui permettrait, suivant lui, de la différencier de B. pneumoniae. Vourloud qui, sur mon conseil, a fait une série de recherches à ce sujet[4]) a constaté encore une fois que B. rhinoscleromatis est Gram négatif. Ce n'est qu'en employant le Kutscher à chaud pendant 2 minutes ou la Claudius, qu'il se colore légèrement, absolument comme B. pneumoniae.

Dans les coupes, tandis que j'ai toujours eu beaucoup de peine à le colorer par les différents bleu de méthylène et par la Methylgrün-Pyronine de Pappenheim[5]), je l'ai toujours bien coloré en laissant les coupes pendant 12--24 heures dans la thionine phéniquée (Thionine 1, Alcool 10, Sol. phéniquée 5 % 100). Contrairement à Babes[6]) même dans les coupes de nodules gardés dans le liquide de Müller, je n'ai jamais pu le colorer par le Gram. B. rhinoscleromatis peut être cultivé sur tous les milieux de culture, même à des températures de 18—20°. L'optimum est à 36—37°.

Il donne sur plaque de gélatine, des colonies rondes, bombées, blanches, luisantes, à contours très nets, et en gélatine par piqûre colonie analogue en surface et ligne festonnée en profondeur. La gélatine n'est jamais liquéfiée.

Sur agar en plaques et par piqûre, cultures analogues; sur agar incliné couche épaisse, blanche, luisante, mamellonée. Dans le bouillon, trouble uniforme avec ou sans voile et dépôt blanchâtre, au fond. Sur sérum de bœuf gélatinisé, il donne une couche blanchâtre assez épaisse.

1) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 35. 1904. p. 782.
2) Soc. de chir. 1909. 9 juin.
3) Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 5. 1889. p. 145.
4) Méthode de Gram et ses modifications. Lausanne 1908.
5) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. p. 645.
6) In Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. Bd. 3. 1903. p. 408.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sur pomme de terre et sur carotte, couche épaisse ou mince, blanchâtre, luisante.

Toutes ces cultures sont muqueuses, un peu visqueuses.

Il se développe très bien dans le lait sans en déterminer la coagulation.

B. rhinoscleromatis ne produit point d'indol. Au point de vue de la fermentation des hydrates de carbone, Babes a constaté une légère fermentation du sucre de canne et moi, dans un cas, du lactose et du glycose. Vourloud[1]) a constaté en expérimentant avec plusieurs hydrates de carbone, manque complet de production de gaz. L'action de B. rhinoscleromatis sur les animaux est extrêmement variable.

Stephanow[2]) par inoculation de morceaux de nodules ou de cultures pures dans la chambre antérieure de l'œil de cobayes et de lapins, aurait déterminé des lésions à cellules de Mikulicz; mais suivant Babes on pourrait produire des lésions analogues avec des corps étrangers et même avec B. pneumoniae, et en répétant les expériences de Stephanow il n'a pas obtenu de néoformations analogues au rhinosclérome. Babes, par inoculation de cultures dans la plèvre ou dans le péritoine de cobayes et de lapins, a déterminé, plus souvent chez les cobayes, des pleurésies et des péritonites à exsudat abondant, épais, et dissémination du bacille dans le sang. Par inoculation sous-cutanée, il a déterminé septicémie avec le bacille dans l'exsudat local, dans la rate qui est tuméfiée et dans le sang.

Avec une autre souche de B. rhinoscleromatis, il n'a presque pas eu de résultats. Babes[3]) a en outre constaté une action toxique pour les animaux, des cultures filtrées et surtout chauffées 5 minutes à 70°.

J'ai fait moi aussi plusieurs expériences sur les animaux, et constaté la grande variabilité de virulence de B. rhinoscleromatis. Ainsi avec des cultures isolées dans un cas[4]) des inoculations sous-cutanées à la dose de $^1/_2$ c.c. chez le lapin et le cobaye et d'$^1/_4$ de centimètre cube chez Mus rattus et chez la souris blanche, m'ont donné un résultat complètement négatif.

Avec des cultures isolées d'un autre cas, j'ai inoculé: Une souris grise et un cobaye sous la peau de la narine droite, et un lapin sous la muqueuse du septum, et ils n'ont rien présenté. Un Mus rattus inoculé sous la peau de la narine droite, présente après 2 jours difficulté à respirer et meurt au 4e jour. Il présente une légère tuméfaction de la narine inoculée sans pus mais avec infiltration hémorrhagique. Poumons hépatisés. Congestion du foie. Rate normale. Dans la lésion locale, dans les poumons, dans la rate et dans la foie je trouve B. rhinoscleromatis.

Un autre Mus rattus est inoculé sous la muqueuse du septum. Après quelques jours, il a aussi de la peine à respirer. Au 15e jour on note sur la narine gauche une nodule de la dimension d'un grain de chanvre couvert par une croûte. La croûte tombe au 20e jour en laissant une surface ulcérée dans laquelle je trouve B. rhinoscleromatis avec M. pyogenes aureus. Ce rat succombe 8 mois après l'inoculation, fortement amaigri. Il présente sur les joues des abcès

1) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 45. 1907. p. 97.
2) Cité par Babes.
3) Travail cité p. 4.
4) Travail cité p. 646.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

multiples, et à la machoire inférieure une abcès couvert par des croûtes épaisses. Pas d'autres lésions. Dans les abcès j'ai trouvé B. rhinoscleromatis mais associé à des staphylocoques.

Avec une émulsion d'un nodule de rhinosclérome provenant de ce même cas, j'ai inoculé sous la muqueuse du septum un lapin et un Mus rattus. Le premier n'a rien présenté, le 2e, montre après 9 jours à la face externe et supérieure de la narine droite une tuméfaction plutôt dure, de la dimension d'un gros pois, couverte par une peau rougeâtre. Au 17e jour cette tuméfaction s'ouvre et donne issue à un pus jaunâtre épais duquel j'isole B. rhinoscleromatis. L'animal succombe au 26e, jour présentant à la narine droite une tuméfaction de la dimension d'une noisette couverte par une croûte (v. fig.). Pas d'autres lésions. Sur des coupes faites avec un morceau de ce nodule, j'ai constaté que la partie centrale était formée par du pus avec un bacille ne se colorant pas par le Gram et des staphylocoques. La partie périphérique, par du tissu de granulation entre les cellules duquel étaient placées des bactéries du type B. rhinoscleromatis. Il n'y avait pas de cellules de Mikulicz.

Brault et Masselot[1]) ont inoculé avec des cultures de B. rhinoscleromatis des cobayes, un lapin et un Macacus cynomolgus, sans déterminer les lésions typiques du rhinosclérome.

De Simoni[2]) a porté des cultures de B. rhinoscleromatis, sur la muqueuse nasale normale ou lésée d'individus dans une période avancée de la tuberculose sans déterminer de lésions.

Le fait de ne pas avoir encore pu réussir à déterminer d'une façon expérimentale le rhinosclérome, a beaucoup contribué à soulever la question de savoir si B. rhinoscleromatis, est réellement l'agent de cette maladie.

C'est Babes qui le premier s'est élevé contre le rôle spécifique de la bactérie de v. Frisch, affirmant ne pas l'avoir trouvée dans tous les cas de rhinosclérome. Mais je crois que c'est le seul observateur qui dans des lésions de rhinosclérome, n'a pas toujours rencontré ce microorganisme. Paltauf et Eiselsberg, Dittrich, Nikiforow, Mibelli etc. l'ont toujours trouvé. Pour mon compte je puis dire que je l'ai trouvé dans tous les cas de rhinosclérome que j'ai eu l'occasion d'examiner et que, au contraire, dans des lésions où l'on avait pensé au rhinosclérome mais où il s'agissait d'une autre affection, je ne l'ai jamais isolé des tissus qu'on m'avait envoyé pour l'examen. Il me semble donc que l'observation de Babes ne peut pas avoir une valeur absolue, pour nier le rôle de B. rhinoscleromatis dans le rhinosclérome.

1) Arch. de méd. expér. T. 22. 1910. p. 545.
2) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. 25. 1899. p. 625.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Contre la spécificité de cette bactérie, s'est élevé aussi De Simoni[1]) en l'appuyant sur les faits suivants: 1° Le résultat négatif de l'inoculation de cultures à la muqueuse du nez de l'homme. 2° L'isolement fait, soit par Ducrey soit par lui de B. rhinoscleromatis, chez homme et animaux non atteints de rhinosclérome. Il l'a en effet isolé 3 fois dans des cas d'ozène, 4 fois dans des cas de rhinite chronique, 1 fois du nez du chien et une de celui d'un lapin (9 fois sur 76 examens). Mais les constatations de De Simoni n'ont pas une grande valeur, car: 1° Le fait des résultats négatifs obtenus par l'inoculation sur l'homme, ne parle pas contre la spécificité de la bactérie, car ces expériences, comme De Simoni lui-même reconnait, sont trop peu nombreuses et nous savons que même avec des bactéries absolument spécifiques (C. diphtheriae, V. cholerae, B. pestis etc.) on a eu des résultats absolument négatifs. En outre, comme nous avons vu, le rhinosclérome est une affection à évolution si lente, qu'il faudrait peut-être observer l'homme et les animaux pendant très longtemps, pour pouvoir affirmer qu'une inoculation a échoué. Il est aussi fort probable, que pour le développement du rhinosclérome chez l'homme, il faille un terrain prédisposé surtout par l'hérédité, cette affection ayant surtout un caractère familial.

2° Le fait d'avoir trouvé B. rhinoscleromatis chez des individus et des animaux non atteints de rhinosclérome, n'a pas non plus une grande valeur. En premier lieu, les partisans de la séparation de B. rhinoscleromatis de B. pneumoniae pourraient soulever à De Simoni une objection qui lui a été soulevée même par Babes: Est ce que le bacille isolé par De Simoni était bien le bacille de v. Frisch et non celui de Friedländer? Nous savons en effet que ce dernier a été rencontré plusieurs fois dans le nez même sans lésions. Ainsi Babes[2]) dit de l'avoir trouvé dans le 20 % des nez normaux, et dans le 50 % des nez atteints d'affections chroniques; Neumann[3]) l'a trouvé dans le 6 % des nez normaux et dans le 12 % des malades, et une forme analogue, B. ozaenae dans le 3 % des nez normaux et dans le 4 % des malades. Moi même j'ai isolé des bactériums capsulés de cas d'ozène. Mais même s'il s'agissait réellement de B. rhinoscleromatis, le fait de le rencontrer dans des nez normaux, ne parle pas du tout contre sa spécificité. Nous savons que plusieurs bactéries pathogènes absolument spécifiques peuvent se trouver dans le nez de personnes normales. Il me suffira de rappeler que Neumann[4]) a trouvé B. coli dans le 12 %, Streptoc. lanceolatus dans le 4 %, Streptoc. pyogenes dans le 2 %, M. pyogenes aureus dans le 30 %, M. pyogenes albus dans le 98 % des nez normaux. Les inoculations négatives sur les animaux ne parlent pas non plus contre la spécificité du bactérium de v. Frisch. Il y a là deux causes qui peuvent entrer en jeux: Le développement extrêmement lent du rhinosclérome et le terrain probablement non adapté pour la formation de cette lésion. Peut-être qu'en expérimentant avec les singes et surtout sur les singes anthropoïdes, on pourra arriver à de meilleurs résultats.

Du reste la lèpre portée sur les animaux ne se comporte elle pas d'une façon analogue au rhinosclérome?

1) Travail cité.
2) Travail cité.
3) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 33.
4) Travail cité.

Generated on 2019-09-14 19:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

En faveur de la spécificité de B. rhinoscleromatis, parle aussi, suivant moi, le fait qu'il se trouve à l'intérieur des nodules du rhinosclérome, et il s'y trouve à l'état absolument pur: En flambant la surface des nodules et en chargeant l'aiguille de platine dans leur profondeur, je n'ai jamais isolé que la bactérie de v. Frisch, tandis qu'à la surface on trouvait souvent M. pyogenes aureus.

Un autre appui au rôle spécifique de B. rhinoscleromatis a été apporté par l'étude des anticorps.

Déjà Pawlowsky[1]) ayant mélangé des filtrés de cultures en bouillon et des extraits alcooliques et glycérinés de B. rhinoscleromatis, prépara une rhinosclérine, qu'inoculée aux rhinoscléromateux, déterminait fièvre, réaction locale et générale et arrêt dans l'évolution du rhinosclérome.

A son tour Günther[2]) dit d'avoir obtenu dans un cas, régression du rhinosclérome, en traitant le patient avec des cultures mortes de B. rhinoscleromatis.

Mais c'est surtout le procédé de la fixation du complément, qui a porté une nouvelle lumière dans cette importante question.

Goldzieher et Neuber[3]), en utilisant le sérum d'un rhinoscléromateux et en le mettant en présence d'un antigène représenté par B. rhinoscleromatis isolé du même malade et d'un autre, ont constaté fixation du complément positive. Ils ont obtenu un résultat identique, en remplaçant le sérum du malade par le sérum de lapins immunisés avec des cultures vivantes de B. rhinoscleromatis. De par ces constatations, ils arrivent à la conclusion que cette bactérie est l'agent spécifique du rhinosclérome et pas du tout un saprophyte n'ayant aucune action.

Ces recherches ont été répétées par moi, avec le sérum de deux rhinoscléromateux[4]) et ensuite avec celui de deux autres, les quatre malades appartenants au service de M^r le Prof. Mermod. Dans ces trois cas la fixation du complément a été positive, non seulement avec 2 B. rhinoscleromatis isolés de 2 de ces malades, mais aussi avec 2 isolés d'autres cas. J'en ai conclu, à mon tour, que la fixation du complément parle aussi en faveur du rôle spécifique de B. rhinoscleromatis dans le rhinosclérome. J'ai aussi pratiqué avec le sérum d'un de ces malades, des essais d'agglutination sur la bactérie isolée des lésions du même malade, mais avec des dilutions à 1 : 25, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, je n'ai constaté aucune agglutination. Nous savons, des recherches de Streit[5]) et de v. Eisler et Porges[6]), que ce fait n'est pas du à un manque d'agglutinines, mais surtout à la difficulté d'agglutiner les bactériums capsulés. Mes recherches, très limitées, n'ont donc a cet égard qu'une valeur très relative.

De l'ensemble des faits que je viens d'exposer, il résulte donc que nous ne pouvons plus aujourd'hui mettre en doute le rôle du bacille de v. Frisch dans le rhinosclérome; la présence d'anticorps spécifiques dans le sang des rhinoscléromateux en est une preuve importante.

---

1) Cité par Babes, travail cité p. 421.
2) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 46. 1910. p. 711.
3) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 51. 1909. p. 121.
4) Compt. rend. d. séanc. de la Soc. Vaud. d. scienc. nat. 1909. 17 nov. et Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910. p. 477.
5) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 40. 1906. p. 709.
6) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 42. 1906. p. 660.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mais une dernière question reste à discuter: Tout en considérant B. rhinoscleromatis comme l'agent spécifique qui détermine le rhinosclérome, avons nous le droit d'en faire une espèce tout à fait distincte de B. pneumoniae? C'est une question agitée depuis la découverte de v. Frisch: Pour les uns ces 2 bactéries sont absolument distinctes, pour les autres il s'agit d'une seule bactérie.

Avec Babes[1]) je crois utile de rappeler, que bien des observateurs qui se sont occupés de cette question, ont oublié que les différentes souches de B. rhinoscleromatis, B. pneumoniae et même B. ozaenae, présentent entre elles une grande variabilité, de la sorte qu'en voulant conclure à la séparation de ces espèces par la simple comparaison de 2 ou 3 souches de l'une et des autres, c'est faire souvent complètement fausse route.

L'aspect morphologique de ces bactéries et leur disposition, soit dans les frottis soit dans les cultures, est absolument identique. L'aspect de la capsule peut varier dans des bactéries provenant du même frottis ou de la même culture. L'affirmation de Dittrich que B. rhinoscleromatis se colore par le Gram, a été démentie par tous ceux qui ont étudié à ce point de vue les bactéries capsulées. Et même si elle était vrai, elle n'aurait aucune valeur pour la différenciation, car Howard[2]) aurait isolé un B. rhinoscleromatis se colorant par le Gram, et Clairmont[3]) a constaté que dans des organes fixés avec la liquide de Müller, cette bactérie peut se colorer par le Gram, comme Babes a constaté pour B. rhinoscleromatis.

Les caractères des cultures sont absolument identiques. Je crois qu'aucun bactériologiste ne serait capable par l'examen des cultures, de séparer B. pneumoniae de B. rhinoscleromatis. Les seules cultures qui s'en séparent un peu, sont celles de B. ozaenae, qui me semblent être plus visqueuses, plus filantes que celles des deux autres formes. Le pouvoir de fermentation sur les hydrates de carbone est très variable dans les souches d'une même espèce, et Vourloud[4]), en comparant à ce point de vue ces trois bactéries, n'a pas constaté de différences essentielles. Inoculées sur les animaux, ces bactéries se comportent d'une façon analogue, et Kraus[5]), inoculant le rat blanc avec B. rhinoscleromatis et B. pneumoniae, a obtenu des lésions identiques.

Il nous reste à voir si au point de vue de la formation d'anticorps il est possible de séparer ces deux bactéries.

Löwenberg[6]) qui dit d'avoir pu infecter une souris avec B. ozaenae après l'avoir immunisée avec B. pneumoniae et vice-versa, n'a pas fait d'expériences avec B. rhinoscleromatis, qu'il dit présenter les plus grandes ressemblances avec celui de l'ozène.

Bertarelli[7]), par le procédé de l'agglutination, n'a pas pu arriver à des résultats pour la différenciation des bacilles capsulés. À des résultats analogues est arrivé Streit[8]). v. Eisler et Porges[9]), avec

1) Travail cité p. 422.
2) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. 26. 1899. p. 300.
3) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. 27. 1900. p. 273.
4) Travail cité.
5) München. med. Wochenschr. 1907. p. 2442.
6) Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 292.
7) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 37. 1906. p. 338.
8) Travail cité.
9) Travail cité.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

une méthode très compliquée, ont constaté une différence dans l'agglutination et la précipitation de B. pneumoniae, B. rhinoscleromatis et B. ozaenae, mais Erben[1]), par le procédé des agressines, n'a pas pu arriver à séparer entre elles, les deux premières bactéries.

Abel[2]), dans son travail d'ensemble sur les bacilles capsulés, arrive aussi à la conclusion, qu'on ne peut pas se prononcer sur l'identité ou non des différentes formes. Mais le travail de Goldzieher et Neuber[3]) semblait destiné à trancher la question, en faveur de la non identité de B. rhinoscleromatis et de B. pneumoniae. En effet ils ont constaté que le sérum d'un rhinoscléromateux et celui d'un lapin immunisé avec B. rhinoscleromatis, ne fixe le complément qu'en présence de ce dernier bacille et pas de B. pneumoniae et que le sérum d'un lapin immunisé avec B. pneumoniae donnait fixation du complément avec cette bactérie et pas avec B. rhinoscleromatis.

Mais dans deux de mes expériences, faites avec le sérum de deux rhinoscléromateux, je n'ai pas du tout eu de résultats si probants[4]). Un de ces sérums en effet, fixait aussi partiellement le complément en présence de B. ozaenae, l'autre le fixait partiellement en présence de B. ozaenae, de 2 bactéries capsulées isolées de 2 cas de rhinitis atrophica et de B. pneumoniae. Très important à noter, c'est que ce 2e sérum, tandis qu'il donnait fixation complète avec 2 souches de B. rhinoscleromatis, ne la donnait que partielle avec une 3e qui la donnait au contraire complète avec le 1er sérum. Il est intéressant de noter, que les 2 bacilles capsulés isolés dans 2 cas de rhinitis atrophica, provenaient de la vallée de Bagnes, où le rhinosclérome existe, mais de 2 individus examinés par Mr le Prof. Mermod et ne présentant aucune lésion de rhinosclérome. Mes expériences donc, parlent de nouveau en faveur de l'identité de ces différentes formes. J'ai, pour mon compte, la conviction que B. rhinoscleromatis, et très probablement aussi B. ozaenae, ne sont autre chose que B. pneumoniae qui présente une série de races et de variétés. Ces races ou ces variétés, quand elles ont produit une lésion donnée, déterminent la production d'anticorps surtout actifs pour elles mêmes et moins pour les autres. Mon premier sérum, qui a fixé le complément avec tous les types de v. Frisch et seulement partiellement avec un type de l'ozène, était un sérum probablement fort chargé d'anticorps pour le premier type, car il avait été pris dans un moment de poussée aiguë de rhinosclérome.

J'interprétérais donc la lésion rhinoscléromateuse comme suit: Le rhinosclérome est une maladie infectieuse contagieuse due à l'action de B. pneumoniae = B. rhinoscleromatis = B. ozaenae. Si B. pneumoniae peut dans un certain nombre de cas, déterminer cette affection, ce fait est du ou bien à une modification de virulence de cette bactérie sous l'influence de causes qui nous échappent, ou, plus probablement au terrain sur lequel elle se développe, terrain qui peut surtout être préparé par une prédisposition familiale (infection de famille). Nous ne pouvons non plus exclure, qu'une fois que B. pneumoniae a déterminé la lésion du rhinosclérome, il puisse avoir plus de tendance

1) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. p. 370.
2) Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. Bd. 3. p. 870. Jena 1903.
3) Travail cité.
4) Travail cité.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

que d'ordinaire à provoquer cette lésion. La fréquence des rhinites atrophiques, constatée par Mr le Prof. Mermod et par moi dans une des zones où le rhinosclérome domine, peut permettre de supposer que cette affection constitue un terrain favorable au développement de la lésion rhinoscléromateuse. Je crois que vis-à-vis du rhinosclérome nous nous trouvons en présence d'un fait fort analogue à celui qui se présente dans la botryomycose. Comme j'ai démontré le premier 1), la néoformation qu'on appelle botryomycome n'est pas du tout due à un microcoque particulier: M. ascoformans, mais tout simplement à M. pyogenes aureus, qui pour des conditions spéciales, provoque parfois la néoformation de tissu de granulations qu'on appelle botryomycome. Ce fait confirmé par d'autres observateurs (Frédéric, Barres etc.), nous démontre qu'une bactérie qui ordinairement provoque des suppurations, provoque dans certains cas la formation d'un tissu de granulation qui peut, chez le cheval surtout, prendre l'aspect d'un véritable champignon. Pourquoi B. pneumoniae ne se comporterait-il pas de la même façon?

Conclusions.

1° Le rhinosclérome est une maladie infectieuse contagieuse due à B. pneumoniae = B. rhinoscleromatis = B. ozaenae.

2° Il se développe, fort probablement, sur un terrain particulièrement prédisposé (hérédité? rhinites atrophiques?).

Lausanne, 31 octobre 1910.

Nachdruck verboten.

Ueber die Verbreitung des Aussatzes durch die Acariden 2).

[Aus dem Institut Pasteur in St. Paulo (Brasilien).]

Von

Prof. **E. Bertarelli**, Direktor des Instituts für Hygiene der Universität Parma (Italien).

und

Dr. **U. Paranhos**, Assistent an dem Institut Pasteur in St. Paulo (Brasilien).

Die Frage nach den Verbreitungs- und Uebertragungsarten des Leprabacillus steht noch heute offen. Die Mehrzahl der Autoren neigt bei dem Fehlen positiver Anhaltspunkte und der gänzlichen Dunkelheit, welche von den alleinigen epidemiologischen Beobachtungen herstammt, zu der Annahme, daß die Lepra sich auf verschiedenen Wegen, und zwar sowohl durch direkte wie durch indirekte Ansteckung, wobei auch die Wirkung saugender Insekten mitinbegriffen ist, verbreitet.

Andere Autoren führen die Verbreitung der Krankheit besonders auf Familienansteckung und noch öfter auf gegenseitige Ansteckung von Eheleuten zurück, während nach einer neueren Lehre die Uebertragung der Infektion ausschließlich durch Insekten geschehen soll. Die verschiedenen Hypothesen und die wenigen epidemiologischen und experimentellen Beweise, welche sich auf dieselben beziehen, sind übrigens ausführlich genug in dem Werk von Zambaco Pacha 3) dargestellt, wes-

1) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 31. 1902. p. 508.
2) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl (Turin).
3) La contagion de la lepra en l'état de la sciencia.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

halb ich nicht näher auf eine Diskussion eingehen will, welche mich zu weit führen würde.

Borrel hat im vorigen Jahr in einem Aufsatz[1]) einige Argumente zur Stütze der Lehre angeführt, nach welcher die Lepra durch Invertebraten fortgepflanzt wird, und hat die Vermutung geäußert, daß besonders der Demodex folliculorum bei der Verbreitung des Aussatzes eine Rolle spiele.

Die von diesem Autor angeführten Gründe kann man folgendermaßen zusammenfassen: 1) Die Häufigkeit, mit welcher die Lepra als erste Lokalisierung im Gesicht und besonders auf der Nase auftritt; 2) die häufigen Läsionen der Talgdrüsen und Follikel, welche die Annahme nahelegen, daß der Leprabacillus durch die entsprechenden Oeffnungen eindringen kann; 3) der von Borrel in den Schnitten eines aus der Nasengegend stammenden Leproms gemachte Befund von Leprabacillen in der Umgebung von Demodex.

Borrel hat sogar auf Grund dieser Tatsachen und der Schlußfolgerungen, welche man aus diesen ziehen konnte, einige prophylaktische Vorsichtsmaßregeln vorgeschlagen, welche dahin zielten, die Haut so rein wie möglich und frei von Talgansammlungen zu halten, um eine Ansteckung und besonders eine durch Demodex, Träger der spezifischen Keime, erzeugte Familienansteckung zu vermeiden.

Wir haben unter Verwertung des reichen Krankenmaterial des Lazaretts für Leprakranke in Guapira bei St. Paulo der Hypothese Borrels nachgeforscht.

Jedenfalls kann die Tatsache, daß Demodex folliculorum bei der Uebertragung der Lepra eine direkte Rolle spielt, nur durch Experimente am Menschen bewiesen werden. Bei dem Fehlen von experimentellen Beobachtungen in dieser Richtung können indirekte Untersuchungen gelten, aus welchen hervorgeht, ob bei Leprakranken tatsächlich zahlreiche Acariden nachweisbar sind, und ob in der Nähe von diesen und auf diesen mit einer gewissen Häufigkeit Leprabacillen nachweisbar sind.

Unsere Untersuchungen beschränken sich auf diesen Teil. Wir haben im Leprakrankenhaus in Guapira unter den 80 dort befindlichen Kranken 60 beliebige Lepröse gewählt, dabei jedoch die älteren und diejenigen beiseite gelassen, welche infolge irgendwelcher Komplikationen bettlägerig waren. Jeder Leprakranke wurde sorgfätig untersucht, und bei jedem wurde notiert, ob er im Gesicht (Nase, Stirn, Wangen) viele Komedonen zeigte, und ebenso wurden bei jedem einige Komedonen untersucht, d. h. in denselben auf Demodex gefahndet.

Je nach der Häufigkeit der Komedonen haben wir die Fälle mit der Bezeichnung „seltene Komedonen“, „zahlreiche Komedonen“ usw. belegt. Selbstverständlich haben diese Bezeichnungen einen persönlichen Wert und gelten nur als relative Angabe. In jedem Fall wurde ferner die eventuelle Anwesenheit von Demodex notiert.

Mit dem aus den Komedonen durch sanften Druck vermittels einer Pinzette gewonnenen Material wurden mikroskopische Ausstrichpräparate hergestellt; diese wurden nach vorheriger Behandlung mit Aether zwecks Entfernung eines Teiles des Fettes nach den üblichen Methoden gefärbt und auf Leprabacillen untersucht.

Es ist leicht, einzusehen, daß man, wenn die Demodex tatsächlich bei der Uebertragung resp. Fortpflanzung der Lepra eine einigermaßen

1) Ann. de l'Instit. Past. 1909.

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

wichtige Rolle spielen, in ihrer Umgebung Leprabacillen wird finden müssen. Ebenso wird man bei Leprakranken, und selbst bei solchen mit anfänglichen Läsionen im Gesicht, in ziemlich reichlichem Maße Demodex nachweisen können.

Aus unseren, sich über 60 Patienten erstreckenden Untersuchungen ergibt sich in erster Linie, daß die Leprakranken mit zahlreichen Komedonen im Gesicht, in welchen Demodex nachweisbar sind, nicht zahlreich sind.

Es folgen die Zahlen:

3	Leprakranke	mit	zahlreichen	Komedonen,	in welchen	Demodex
1	„	„	mäßiger Zahl von	„	„ „	„
9	„	„	seltenen	„	„ „	„
2	„	„	äußerst seltenen	„	„ „	„
5	„	„	zahlreichen	„	„ „	keine Demodex
7	„	„	mäßiger Zahl von	„	„ „	„ „
30	„	„	seltenen	„	„ „	„ „
2	„	„	äußerst seltenen	„	„ „	„ „

nachweisbar sind.

Aus den Ergebnissen der Untersuchung der Kranken kann man ferner schließen, daß die Komedonen und besonders die Demodex bei Leprakranken mit vorgeschrittenen Läsionen im Gesicht zahlreich vorkommen. Es handelt sich hier zwar nicht um ein allgemein geltendes Gesetz, da auch in einzelnen Fällen mit anfänglichen Läsionen im Gesicht zahlreiche Demodex nachweisbar waren; es weist jedoch die große Mehrzahl der Kranken, bei welchen zahlreiche Demodex vorgefunden werden, vorgeschrittene Hautläsionen auf, so daß die Annahme nahe liegt, daß die Invasion der Acariden zu einer Zeit erfolgt, wo die Widerstandsfähigkeit resp. das Schutzvermögen der Haut vermindert ist, während es weniger wahrscheinlich erscheint, daß zuerst die Demodex die Haut infizieren und dabei die Lepra übertragen.

Bei den Negern ist die Demodex-Invasion stets eine spärliche; oft fehlt, selbst bei ausgedehnten Aussatzläsionen, eine jede Spur von Hautparasitismus, welcher bei den Weißen hingegen oft in auffallendem Maße auftritt.

Was die Anwesenheit von Leprabacillen in dem aus den Komedonen entnommenen Material anbelangt, so haben wir beobachtet, daß nur in 2 Fällen der Befund positiv war. In denselben waren zahlreiche Demodex, aber in den Präparaten nur seltene Leprabacillen nachweisbar.

* * *

So viel ergab sich aus den Untersuchungen. Wir wollen keine absoluten Schlußfolgerungen in bezug auf die Behauptung Borrels ziehen, daß Demodex ein wichtiges Verbreitungsmittel der Leprabacillen darstellt. Aus unseren Untersuchungen geht aber hervor, daß, wo Demodex selbst in ziemlicher Menge vorhanden sind, selten Leprabacillen nachweisbar sind.

Die beiden positiven Fälle könnten einen Wert haben, wenn ihnen nicht eine viel größere Zahl von negativen Fällen entgegenstände.

Man kann ferner leicht feststellen, daß oft im Gesicht zahlreiche Lepraknoten vorhanden sind, während die Komedonen fehlen; diese scheinen ferner vielmehr auf das Auftreten der spezifischen Läsionen im Gesicht zu folgen, als demselben voranzugehen.

Die Schnitte Borrels und der positive Befund in denselben von Leprabacillen in der Umgebung des Demodex beweisen keineswegs,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß dieses eine ätiologische Rolle spielt, denn wenn die Demodex-Invasion sekundär ist, so ist es leicht begreiflich, daß diese Parasiten auch inmitten an spezifischen Keimen reicher Lepraknoten vorgefunden werden können.

Wie dem auch sei, unsere Resultate sprechen nicht zugunsten der Annahme, daß die Demodex eine einigermaßen wichtige Rolle in der Verbreitung des Aussatzes spielen.

Nachdruck verboten.

Aetiologische Untersuchungen über den Pemphigus der Tropengegenden[1]).

[Aus dem Institut Pasteur in St. Paulo (Brasilien).]

Von

Prof. **E. Bertarelli**, und Dr. **U. Paranhos**,

Direktor des Instituts für Hygiene der Universität Parma (Italien).

Assistent am Institut Pasteur und am Hospital da Misericordia in St. Paulo (Brasilien).

Die im folgenden zu berichtenden Untersuchungen haben keine besonders bemerkenswerten Resultate ergeben, und würden nicht verdienen, veröffentlicht zu werden, wenn über den Tropenpemphigus eine einigermaßen nennenswerte Literatur existierte und nicht die tiefste Dunkelheit über die Aetiologie dieser Krankheit herrschte. Aus diesem einzigen Grunde können auch negative Resultate gewisses Interesse darbieten, weshalb es uns angebracht erschien, über sie kurz zu berichten.

Wenige Autoren haben sich mit dem kontagiösen Tropenpemphigus beschäftigt, und wir besitzen über seine Epidemiologie und seine Aetiologie nur wenige Notizen[2]). Andererseits ist das klinische Bild der Krankheit auch wenig bekannt. Es ist übrigens noch keineswegs nachgewiesen, ob der Pemphigus der Tropengegenden wirklich eine selbständige Krankheit darstellt, oder mit dem europäischen allgemeinen Pemphigus zusammenzufassen ist. Wir sind auf diese Frage nicht näher eingegangen, und haben, nicht ohne einen gewissen Vorbehalt, den Tropenpemphigus als eine selbständige, klinisch deutlich charakterisierte Krankheitsform betrachtet.

In der Abhandlung von Albert Plehn im bekannten Lehrbuch der Tropenkrankheiten von Karl Mense findet man so summarische und unbestimmte Angaben über die Krankheit, daß es unmöglich ist, aus dieser Abhandlung eine klare und exakte Darstellung von der Krankheit zu gewinnen. So könnte man nach der Lektüre dieses kurzen Kapitels glauben, daß der Tropenpemphigus eine verhältnismäßig gutartige Krankheit ist, welche gewöhnlich heilt, was in Wirklichkeit nicht der Fall ist.

Es scheint uns deshalb nicht überflüssig, die wichtigsten klinischen Charaktere der Krankheit kurz zusammenzufassen.

Der Tropenpemphigus ist eine Hautkrankheit, charakterisiert durch die Entstehung von Bläschen oder Blasen verschiedener Größe, welche

---

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl (Turin).

2) Einer von uns (Dr. Paranhos) hat zusammen mit Dr. Pintaro Cintra vor kurzem eine Studie über den Tropenpemphigus veröffentlicht.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ohne Reaktionserscheinungen von seiten der umgebenden Haut auftreten und keine Geschwüre und somit keine Narben erzeugen. Die Läsionen beginnen mit kleinen erythematösen, stark juckenden Flecken, an deren Stelle nach kurzer Zeit charakteristische Blasen erscheinen. Diese sind anfangs durchscheinend, gespannt, glänzend; dann wird ihr seröser Inhalt trübe, die Wände erschlaffen, und die Blasen öffnen sich spontan oder beim geringsten Druck. Diese Umwandlung erfolgt durchschnittlich im Laufe von 6—7 Tagen. Danach blättert die Epidermis auf Strecken von einigen Zentimetern ab und die Haut erscheint an den betreffenden Stellen rosig und wie lackiert, während sich feine Hautläppchen ablösen.

Die Dermatose befällt nicht den ganzen Körper zu gleicher Zeit, sondern tritt schubweise auf, und bei jedem neuen Anfall erkranken Körperteile, welche bei den vorigen Eruptionen verschont geblieben waren.

Die Krankheit verläuft fieberlos.

Paranhos und Pedroso haben die Leukocytenformel untersucht, und zwar mit folgenden Resultaten: Durchschnittlich 9000—10000 Leuko- in 1 cmm, darunter 21—27 Proz. kleine Lymphocyten, 8—9,5 Proz. mittlere, wenige uninukleierte (5—6 Proz.), zahlreiche neutrophile Polynukleare (30—36 Proz.), äußerst zahlreiche eosinophile Zellen (22—25 Proz.).

Ueber die Aetiologie der Dermatose sind die Meinungen verschieden. Die meisten Autoren behaupten, die Krankheit sei ansteckend, obwohl die Kontagiosität weder experimentell noch epidemiologisch nachgewiesen ist.

Albert Plehn ist der Ansicht, daß der Tropenpemphigus in ätiologischer Beziehung keine einheitliche Affektion darstellt, sondern daß es sich um eine Infektion handelt, welche verschiedene Mikrophyten, indem sie auf die durch den Schweiß aufgeweichte Haut einwirken, hervorrufen.

Andere Autoren (de Haan, Almquist, Bodenstal, Faber, Axel Herst, Strelitz, Demme) haben in den Blasen den Staphylococcus aureus, und einige andere Autoren (Sugman, Kurth) Streptokokken nachgewiesen, niemand aber hat angegeben oder nachgewiesen, in welcher ätiologischen Beziehung die Keime zur Krankheit stehen.

* * *

Der Kranke, an welchem wir unsere Untersuchungen ausgeführt haben, war ein 22-jähriger Portugiese.

Nichts Bemerkenswertes in der Anamnese. Die ersten Krankheitserscheinungen traten im September 1909 auf, zu welcher Zeit Patient über Leibschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit usw. klagte. Er wurde jedoch durch diese Störungen nicht an seiner Arbeit gehindert. Im Jannar 1910 traten auf seiner Haut kleine, eine klare Flüssigkeit enthaltende Blasen auf, welche später trübe wurden und schließlich vereiterten. Wenn die Blasen oder die Pusteln sich spontan oder unter der Wirkung traumatischer Momente öffneten, erschien auf ihrem Grunde eine rosige Fläche. Die anfangs auf eine umschriebene Zone beschränkten Blasen und Pusteln breiteten sich nach und nach über den ganzen Körper aus.

Im März, als sich Patient in Pocos de Caldas zum Zwecke einer Schwefelbäderkur befand, wurde er von einer heftigen Eruption heimgesucht, welche im Laufe von 6 Tagen die ganze Körperoberfläche ergriff.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Er bekam dabei kein Fieber; es trat hingegen eine große Empfindlichkeit für Kälte und ein starker Appetit ein.

Im Mai wurde Patient in das Hospital da Misericordia aufgenommen. Während seines Aufenthaltes in demselben bekam er einen Anfall von Grippe mit Husten und anderen Erscheinungen (Appetitlosigkeit usw.), welche der Behandlung rasch wichen.

Gegenwärtig klagt Patient über Stuhlverstopfung, welche mit Durchfallkrisen abwechselt. Außer diesen und den Erscheinungen von seiten der Haut weist er keine Krankheitssymptome auf.

Die Hautläsionen sind über den ganzen Körper ausgebreitet. Die Haut ist rosig und wie lackiert, und an allen Stellen lösen sich Epidermisschuppen von der Konsistenz des Seidenpapiers ab.

Harnbefund: Spezifisches Gewicht 1020, saure Reaktion, minimale Spuren von Eiweiß, normaler Gehalt an Indikan, keine Gallenfarbstoffe, Diazoreaktion negativ, keine Glykose, phosphorsaure Salze 1,5 Prom., salzsaure Salze 18,5 Prom., Harnstoff 8.6 Prom., Harnsäure 0,33 Prom., einzelne Leukocyten, einzelne Epithelzellen der Harnwege.

An dem Material, welches uns dieser Fall darbot, haben wir einige Untersuchungen ausgeführt, welche wir im folgenden anführen. Wir haben von Kulturversuchen in den gewöhnlichen Nährböden Abstand genommen, weil wir aprioristisch von der Nichtspezifizität eventueller Staphylo- oder Streptokokken überzeugt waren.

Morphologische Untersuchungen: Aus den Untersuchungen der Blasenflüssigkeit, der Krusten und der Schuppen hat sich selbst bei Anwendung des Giemsaschen, des Leishmanschen Verfahrens und des Eisenhämatoxylins nichts Besonderes ergeben.

Ueberimpfung auf Tiere. Wir konnten keine Versuche am Menschen ausführen und keine Autoinokulationsversuche anstellen, weil unser Patient nicht ein einziges Quadratzentimeter gesunder Haut hatte.

Es wurden Versuche mit einer Coebus-Art, mit Meerschweinchen, mit einem ganz jungen Hündchen und mit Kaninchen ausgeführt, und zwar in der Weise, daß an einer Stelle die Bauchhaut rein rasiert und dann wund gemacht und über die wunden Stellen das Material (Krusten, Schuppen) gestrichen und ferner in allen Fällen etwas von dem Material in eine kleine, künstlich hergestellte Tasche unter der Haut eingeführt wurde. Beim Cebus wurden auch Impfversuche an den Augenbrauenbögen ausgeführt.

Alle diese Versuche sind stets negativ ausgefallen.

Bei den Kaninchen wurden auch Inokulationen in die Augenvorderkammer gemacht und ferner die Hornhaut wund gemacht und infiziert. Nach 3 Tagen beobachtete man eine lebhafte Reaktion, bestehend in Hyperämie, Bindehautkatarrh, Keratitis und Hypopyon. Im Eiter dieses letzteren waren Staphylokokken nachweisbar.

In den mit Hämatoxylin und Eisenhämatoxylin gefärbten Hornhautschnitten war nichts Interessantes nachweisbar. In den Zellen des Bindehautepithels fehlte eine jede Inklusionsform.

Komplementablenkung. Wir haben untersucht:

1) ob das Blutserum unseres Kranken imstande war, die Komplementablenkung herbeizuführen, wenn man als Antigen pemphiguskranke Haut (behandelt in der Weise wie bei der Herstellung des Syphilisantigens) anwendet. Wir haben natürlich Kontrollversuche mit Antigen, normaler Haut und mit normalem Serum ausgeführt;

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2) ob das Blutserum des Pemphiguskranken mit syphilitischem Antigen die Komplementbindung bewirkte. Dieser Versuch konnte von Interesse sein, da man bei Krankheiten mit Hauterscheinungen (Scharlach, Lupus erythematodes) positive Reaktion von Wassermann beobachtet hat.

Die Resultate dieser mehrmals wiederholten Versuche waren aber stets negativ. Vermittelst der Probe der Komplementablenkung konnten weder Antikörper gegen das syphilitische Antigen, noch gegen das spezifische Antigen (Haut des Pemphiguskranken) nachgewiesen werden.

* * *

Wir wollen aus unseren Beobachtungen keine Schlußfolgerungen ziehen, besonders weil es, wenn auch unsere Versuche negativ ausgefallen sind, nicht ausgeschlossen ist, daß in der Zukunft solche Versuche, besonders in bezug auf die Uebertragung auf Tiere, positiv ausfallen.

Es ist jedoch bei der großen Dunkelheit, welche auf dem Gebiete der Aetiologie des Tropenpemphigus herrscht, angebracht, diese Versuche in Betracht zu ziehen, da aus denselben, wenn sonst nichts, wenigstens die große Schwierigkeit hervorgeht, die Hautkrankheit künstlich hervorzurufen und ihre parasitäre Natur auch nur auf induktivem Wege nachzuweisen.

Literatur.

1) Demme, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1886.
2) Strelitz, Bakteriolog. Untersuchungen über den Pemphigus neonatorum. (Arch. f. Kinderheilk. Bd. 11. 1889.)
3) Bedenstar, Beitrag zur Aetiologie des Pemphigus. 1890.
4) Faber, Ueber den akuten kontagiösen Pemphigus. (Monatsh. f. prakt. Dermat. 1891.)
5) Strelitz, Beitrag zur Pemphigus-Aetiologie. (Arch. f. Kinderheilk. Bd. 15. 1892.)
6) Straub, Over de aetiologie der zoogenaamde skropuleuse oogantsteking. (Nederlandsch Tijdschr. Geneeskunde. 1892.)
7) Baumgarten, Pemphigus neonatorum. Jahresbericht 1898.
8) Le Dantec, A., Pathologie exotique. 1900. p. 603.
9) Mason, Charles, Pemphigus contagiosus. (Med. Journ. Philadelphia and New York. 1903.)
10) De Haan, Die Mikroorganismen bei Pemphigus contagiosus. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 7. 1903. No. 7.)
11) Scheube, Krankheiten der warmen Länder. 3. Aufl. 1903.
12) Manson, Patrick, Maladies de pays chauds (trav. française de Gurbaud et Brenger). 1904. p. 677.
13) Plehn, Alberto, Art. Pemphigo contagioso tropicale. (Trattato della malattie de paesi tropicali de Mense, trad. italiano di Bertarelli e Rho. Vol. I. 1906. p. 11.)
14) Clegge Wheny, The etiology of Pemphigus contagiosus in the tropic. (Journ. of Inf. Dis. Vol. 3. 1906. p. 165.)
15) Paranhos e Pedroso, Alex, Hematologia do pemphigo tropical. (Gazeta Clinica de S. Paulo. 1909. p. 209.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber Kapselbildung beim Typhusbacillus.

[Aus dem Institut für Hygiene u. Bakteriologie der Universität Straßburg.]

Von Oberstabsarzt a. D. Dr. **Georg Kühnemann,** Berlin-Zehlendorf.

Mit 1 Tafel.

Bekanntlich besitzen manche pathogene Bakterien eine Kapsel, die aber in deutlicher Weise nur unter gewissen Bedingungen aufzutreten pflegt. Gewöhnlich erfolgt die Kapselbildung im Zustande des Parasitismus, während sie in Kulturen nur schwach angedeutet oder überhaupt nicht vorhanden ist. Die Kapsel stellt eine zarte Hülle des Ektoplasmas dar, die (z. B. beim Milzbrandbacillus) im Tierkörper, bei Züchtung in Serum und auf Gehirnagar quillt und nunmehr erst in gefärbten Ausstrichen nachweisbar ist. Gewöhnlich erfolgt die Kapselbildung nur bei lebenden virulenten Bacillen, und zwar schon $^1/_2$ bis $^1/_4$ Stunde nach der Impfung. Beim Milzbrandbacillus speziell erzeugen abgeschwächte Abarten im Tierkörper keine oder weniger kompakte Kapseln, vollkommen avirulente haben die Fähigkeit der Kapselbildung gänzlich verloren. Je größer die Schutzwirkung eines Serums ist, um so rascher sterben die Bacillen vor der Kapselerzeugung ab, je geringer der Schutz, um so zahlreicher treten die bekapselten Bacillen auf. Doch auch in erschöpftem Serum bleibt die Kapselbildung aus, offenbar weil das Serum die kapselbildenden Eigenschaften verloren hat. Im Körper empfänglicher Säugetiere ist Kapselbildung die Regel; bei Vögeln (Huhn, Taube) fehlt sie vollkommen, und die Keime sterben nach einigen Stunden ab.

Diese beim Milzbrandbacillus beobachteten Tatsachen lassen sich in ähnlicher Weise auch bei einigen anderen pathogenen Bakterien nachweisen. Vom Typhusbacillus war es meines Wissens bisher noch nicht bekannt, daß auch er unter bestimmten Verhältnissen eine deutlich wahrnehmbare Kapsel bildet. Ich konnte diese Beobachtung machen gelegentlich meiner Untersuchungen über die Agglutinationserscheinungen des Typhusbacillus in frischem Normalkaninchenserum (vgl. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 54. p. 360: Ueber Veränderungen der Geißeln bei der Agglutination). Das Untersuchungsverfahren hierbei ist folgendes: Es werden Verdünnungen des frischen Normalkaninchenserums mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 1, 1 : 2, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 25 und 1 : 50 hergestellt und zu 0,8 ccm dieser Mischungen je 0,2 ccm einer mit derselben Kochsalzlösung abgeschwemmten 24-stündigen Agarkultur von Typhusbacillen zugesetzt. Letztere sind einem Stamm entnommen, der zur Immunisierung von Kaninchen verwendet wird. Die Mischungen werden entweder 2 Stunden in den Brutschrank gestellt oder nach der Gaehtgensschen Methode der beschleunigten Agglutination durch Zentrifugieren unterworfen. Auch die in den Brutschrank gestellten Röhrchen müssen später zentrifugiert werden, damit die klare Serumlösung von dem die Bacillen enthaltenden Bodensatz mit der Kapillarpipette abgehebert werden kann. Dies Verfahren ist notwendig, damit bei der nachherigen Färbung das Serum keinen störenden Einfluß ausübt. Der Bodensatz wird noch zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und zentrifugiert, um jede Spur des Serums

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zu entfernen. Alsdann erfolgt die Verteilung einer geringen Menge des Bodensatzes in einem Tröpfchen gewöhnlichen Wassers. Die Färbung geschieht analog der Loefflerschen Geißelfärbung nach der von mir angewendeten Modifikation, bei der es im wesentlichen auf eine stärkere, 10 Minuten dauernde Nachfärbung ankommt (vgl. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57. Heft 5. p. 469: Zur Identifizierung des Bacillus faecalis alcaligenes). Wie ich schon an anderer Stelle zu betonen Gelegenheit hatte, ist diese Methode der Ektoplasmafärbung allein geeignet für eine Darstellung der wahren Gestalt der Bakterien. Zugleich mit den Erscheinungen der Agglutination, die das normale Serum bis zu einer gewissen Verdünnung bewirkt, zeigt sich nun, daß bei einem Teil der Präparate die Bacillen eine Kapselbildung aufweisen, während diese Erscheinung bei anderen gänzlich fehlt. Es ergibt sich weiter, daß die Typhusbacillen nur dann Kapseln bilden, wenn sie mit dem Serum ganz junger Tiere in Berührung gebracht werden. Am deutlichsten tritt das Phänomen bei einer Serumverdünnung von 1:5 oder 1:10 zutage; auch bei geringerer Verdünnung und bei unverdünntem Serum ist es, wenn auch weniger schön, wahrzunehmen, während es mit zunehmender Verdünnung allmählich aufhört. Uebrigens gelang mir die Darstellung der Kapsel auch bei Behandlung mit menschlichem Serum von einem $1\frac{1}{2}$-jährigen Kinde. Weitere Versuche in dieser Richtung mit Menschenserum habe ich bisher nicht anzustellen Gelegenheit gehabt; doch zweifle ich nicht, daß dies Phänomen allgemein dem Blutserum junger Tiere dem Typhusbacillus gegenüber eigentümlich ist. Die Bildung der Kapsel zeigt sich ebenso deutlich bei den agglutinierten, wie bei den einzeln gelegenen Bacillen. Die Kapsel umgibt mit kräftiger Kontur die breite Ektoplasmaschicht, während das Entoplasma als kürzeres oder längeres Stäbchen bald zentral, bald exzentrisch und randständig gelegen ist. Es ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auch noch andere pathogene Bakterien die Eigenschaft der Kapselbildung gegenüber der Einwirkung des Blutserums besitzen.

Aus den oben genannten Beobachtungen ergibt sich somit folgendes:

Der Typhusbacillus bildet im Blutserum junger Tiere (Kaninchen) Kapseln; im Blutserum älterer Tiere findet eine Kapselbildung nicht statt. Letztere ist als eine Schutzvorrichtung des Mikroorganismus gegenüber den antibakteriellen Eigenschaften des Serums anzusehen. Unterliegt der Bacillus dessen Einwirkungen, so ist sein Ektoplasma nicht mehr fähig, aus dem Plasma eine schützende Hüllsubstanz zu erzeugen. Besitzt das Serum hingegen nur eine geringe Schutzwirkung, wie beim jungen Tiere, so findet keine Schädigung der Vitalität des Mikroorganismus statt, und der Bacillenleib erzeugt infolge der Reizwirkung des Serums eine Kapsel. Die Kapselbildung bei einem pathogenen Mikroorganismus kann somit als Index für dessen Virulenz und als ein Zeichen des Uebergewichtes über die natürlichen Schutzvorrichtungen des Körpers gelten.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

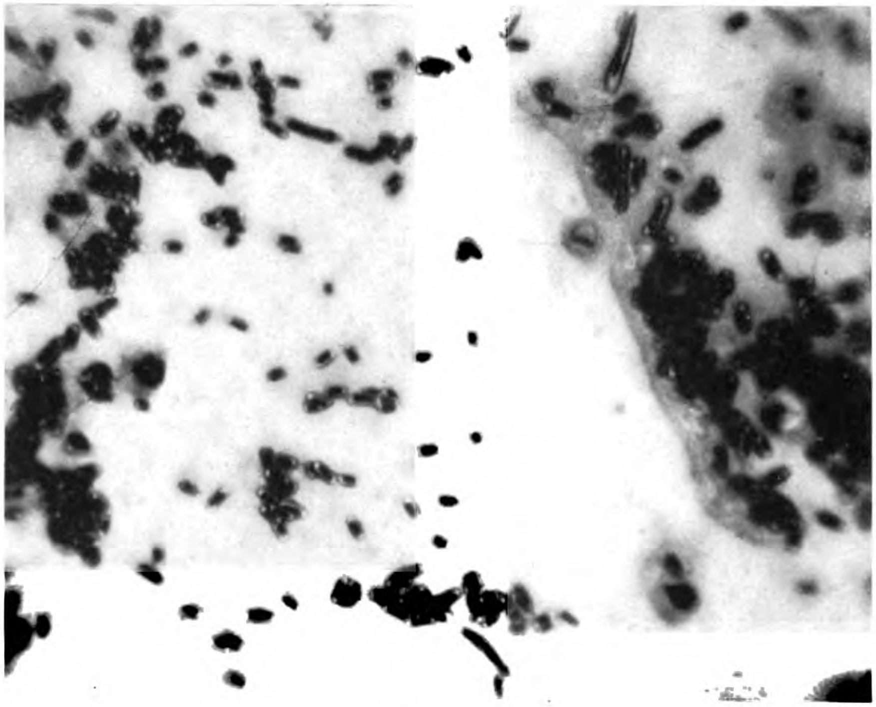


Fig. 1.

Fig. 2.

Kühnemann phot.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Erklärung der Figuren.

Fig. 1. Typhusbacillus im Normalserum eines jungen Kaninchens (Verdünnung 1:5). Sowohl die agglutinierten wie die einzeln gelegenen Bacillen weisen Kapseln auf. Modifizierte Loefflersche Färbung. Aufnahme mit Zeiss Apochromat 2 mm, Kompensationsokular 12 (Vergrößerung 1500).

Fig. 2. Dasselbe. Doch Serumverdünnung 1:10. Die Agglutination ist schwächer, die Kapselbildung ebenso deutlich. Färbung und Vergrößerung wie in Fig. 1. Beide Photogramme sind vom Verf. aufgenommen.

Nachdruck verboten.

Beitrag zur experimentellen Biologie des z-Bacillus und seiner Beziehungen zum Keuchhusten.

[Aus der Kgl. Universitätskinderklinik zu Jassy (Rumänien).
Direktor: Prof. Dr. M. Manicatide.]

Zweite Mitteilung.

Von Dr. **Emil Savini** und Dr. **Therese Savini-Castano.**

Mit 2 Textfiguren.

In der ersten Mitteilung haben wir uns fast ausschließlich mit der mikroskopischen Form, mit dem Wachstum und der Bildung von Kolonieen des z-Bacillus beschäftigt[1]). Die vorliegende Arbeit soll uns nun mit seinen chemischen und physiologischen Eigenschaften bekannt machen.

Es gilt zunächst festzustellen, bei welcher Temperatur unser z-Bacillus am besten gedeiht. Am günstigsten für seine Entwickelung ist eine Temperatur von 37—38° C, jedoch kommt er auch bei 41—42° noch ziemlich gut fort, dies ist aber die Grenze. Die Zimmertemperatur bis herunter zu 10° läßt ihn sich ebenfalls gut entwickeln, während bei niedrigeren Temperaturen sein Wachstum sich verlangsamt, bis es schließlich ganz zum Stillstand kommt, je weiter das Thermometer sinkt.

Aëro- bezw. anaërobe Verhältnisse. Trotzdem zwischen den streng aëroben und den streng anaëroben Bakterienarten alle Uebergänge möglich sind, nähern sich gewisse Bakterien mehr dem einen, andere dem entgegengesetzten Extrem. Der z-Bacillus kann zwar in ganz sauerstofffreiem Medium in hermetisch verschlossenen Kulturen lange Zeit latent am Leben bleiben, ist aber daselbst nicht entwickelungsfähig, oder nur sehr kümmerlich. Er ist vorzugsweise aërob, denn schon die Tatsache, daß er ein Häutchen auf der Oberfläche der flüssigen und eine Platte auf der der gerade erstarrten festen Nährböden bildet, daß er im Gelatine- und Agarimpfstich schlechter in der Tiefe als an der Oberfläche wächst, läßt keine andere Beurteilung zu. Die Versuche, ihn unter strengen Anaërobiosebedingungen zu züchten oder wenigstens denselben allmählich anzupassen, sind stets negativ ausgefallen. Auf Agar in hoher Schicht kann man durch Impfstich höchstens einen feinen, bläulichen Streifen bekommen, welcher sich nur äußerst langsam und schwach entwickelt und zwar nur im oberen Teil des Agars, hier aber bald in seiner Entwickelung stehen bleibt.

1) Siehe dieses Centralbl. Abt. I. Orig. Bd. 50. 1909. p. 582.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einwirkungen. Wie wir schon gesehen haben, erträgt der z-Bacillus auch nicht den geringsten Säuregehalt, sondern die Reaktion der Nährböden muß mindestens neutral, am besten schwach, aber deutlich alkalisch sein. Bemerkenswert ist aber, daß er einen ziemlich starken Alkalizusatz zu den Nährsubstraten verträgt, ohne daß dadurch seine Entwickelung gehemmt wird. Stellt man z. B. eine Bouillon her, deren Alkaligehalt so ist, daß 10 ccm Bouillon erst mit 18—20 ccm $^n/_{10}$-Säure neutralisiert werden, so erhält man eine Nährflüssigkeit, welche braunes Aussehen hat, aber sich nach dem Kochen klar filtriert. In einer solchen Bouillon wächst noch der z-Bacillus, wenn auch im Anfang langsam und schwierig, später aber besser. Stärkerer Alkaligehalt wirkt hemmend.

Der z-Bacillus verträgt auch den Zusatz verschiedener anderer Hemmungssubstanzen zu den Nährböden, darunter auch solcher, welche antiseptische Wirkungen entfalten. So gestattet z. B. der Zusatz von Borsäure zur Bouillon im Verhältnis von 0,07 g Proz. das Wachstum und man hat schon nach 12 Stunden bei 38° C eine gut entwickelte Kultur. Mikroskopisch erscheinen die Bacillen darin verlängert, ungleichförmig und verschieden stark gefärbt, die hyaline umgebende Hülle erscheint dicker als gewöhnlich. In Bouillon mit 0,125—0,15 g Proz. Boraxzusatz wird die Entwickelung etwas langsamer und schwieriger, es entsteht ein reichlicher, flockiger, schleimig-klebriger Bodensatz, welcher im mikroskopischen Bilde zahlreiche Involutions-, hauptsächlich Keulenformen erkennen läßt. Auf Agar, mit dem gleichen Boraxzusatz, gestaltet sich das Wachstum noch schwieriger, es bildet sich nämlich auf der Oberfläche des schräg erstarrten Agars eine dünne, bläuliche, glanzlose, trocken aussehende Schicht; mikroskopisch sind hier sehr viele atypische und Involutionsformen (Keulen) sichtbar, die hyaline umgebende Zone der Bacillen ist hypertrophisch; viele Bacillenschatten und daneben auch äußerst kleine, sonst gut färbbare Bacillen sind hier anzutreffen. In Bouillon mit 0,015—0,02 g Proz. Kaliumbichromat-, oder mit bis 4 Proz. Aethylalkoholgehalt wächst der z-Bacillus gut und ziemlich schnell, auch hier wird die hyaline Zone hypertrophisch und die Bacillen erscheinen länger, als dies normalerweise der Fall ist.

Gegen höhere Konzentrationen von Kochsalz in den Nährsubstraten sind viele Bakterienarten ziemlich empfindlich, andere wieder sind gegen die hemmende Wirkung derselben nicht oder kaum empfindlich. Wir dürfen den z-Bacillus nicht zu den salzliebenden Bakterien zählen, wie dieselben von Lambert benannt worden sind, da der zu große Kochsalzgehalt nicht als fördernd für sein Wachstum erscheint, aber jedenfalls ist er den salzertragenden Bakterien einzureihen.

Für den z-Bacillus haben wir nun festgestellt, daß er einen sehr hohen Kochsalzgehalt vertragen kann, und zwar sind wir bis zu 25 Proz. gegangen (bei dem in künstlicher Kultur gut gewöhnten Bacillus); je höher jedoch der Kochsalzgehalt wird, desto reichlicher werden auch die atypischen und Involutionsformen, während dagegen die typischen immer spärlicher werden, bis er endlich ganz unerkennbar wird. Wir haben sogar verfolgen können, wie die morphologischen Veränderungen allmählich hervortreten: so findet man nach 48 Stunden bei 38° C, daß auf Agar mit 4—5 Proz. Kochsalzzusatz eine ungleichmäßige Färbbarkeit und Größe der Individuen in derselben Bacillenkette eintritt, und zwar derart, daß die Bacillen sich allmählich von einem Kettenende zum anderen vergrößern; auf Agar mit 10 Proz. Kochsalzzusatz ist die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

typische Anordnung dieselbe, nur sind die Bacillen noch unregelmäßiger vergrößert und verlängert, mit vielen Keulenformen und Bacillenschatten vermischt; auf Agar mit 15—20 Proz. NaCl-Gehalt erzielt man Ungleichmäßigkeit in der Färbbarkeit und in der Form der einzelnen Individuen in ein und derselben Kette, zahlreiche Keulen, deren hyaline umgebende Zone hypertrophisch ist, sowie sehr große und daneben äußerst kleine Bacillen; letztere sind kaum sichtbar, aber gut gefärbt und vereinzelt oder in Ketten angeordnet; auch zahlreiche Bacillenschatten sind vorhanden; auf Agar mit 25 Proz. NaCl-Zusatz treten die Phänomene noch schärfer hervor. Ungefähr dasselbe ist in Bouillon mit 20—25 Proz. NaCl-Gehalt der Fall, woselbst ein reichlicher, schleimig-flockiger, leicht durch Schütteln zersetzbarer Bodensatz entsteht.

Setzt man dem 20—25-proz. Kochsalzagar noch 7—8 Proz. Glyzerin zu, so entwickelt sich der z-Bacillus auf einem solchen Nährboden gar nicht, auch wenn man ihn sehr reichlich darauf sät und die Röhrchen im Thermostaten längere Zeit stehen läßt. Die giftige Wirkung des Glyzerins auf den z-Bacillus kommt unter solchen ungünstigen Bedingungen, wie der Kochsalzüberschuß, besser zum Vorscheine.

Alte Kolonieen auf Agar mit starkem Kochsalzzusatz weichen mitunter in Form, Größe und Struktur von den normalen Verhältnissen ab, und zwar können sie im ganzen rund oder oval, oder größer als gewöhnlich sein und besitzen häufig ein dunkler gefärbtes knopfartiges Zentrum, welches ziemlich schnell an Dicke gegen die Mitte zu zunimmt und von einem zarten, flachen, ziemlich breiten, dünnen und durchsichtigen Saum umgeben ist (der Rand dieses äußeren Teiles der Kolonie kann glatt oder auch gezackt sein), wodurch die Kolonie an die Form eines Hutes erinnert.

Die chemische Analyse des Bakterienrasens auf Agar mit starken Kochsalzzusätzen hat gezeigt, daß die Bakterienmasse selbst viel mehr NaCl enthält als normalerweise (das Doppelte bis Fünffache), trotzdem ist eine Beeinträchtigung des Wachstums nicht zu konstatieren. Dies beweist, wie groß die Anpassungsfähigkeit eines gegebenen Bakteriums für ganz verschiedene Wachstumsbedingungen ist und wie verschieden der Stoffwechsel desselben sein kann.

In Gelatine geimpft und 50 Tage lang im Dunkeln der Kälte (—22° bis —10° C) ausgesetzt, entwickelt sich der z-Bacillus nachträglich noch sehr gut, genau wie unter normalen Verhältnissen.

Er geht bei 60° C in 30 Minuten zugrunde und bei 100° C stirbt er schon innerhalb weniger Sekunden ab.

Auf dem gewöhnlichen, schräg in Röhrchen erstarrten Agar und nur mit einem Wattepfropf verschlossen, der Austrocknung und Lufteinwirkung ausgesetzt, bleibt der z-Bacillus nur wenige Monate am Leben, am besten, wenn er an einem kühlen dunklen Orte aufbewahrt wird. Wenn dagegen die Agarkultur absolut hermetisch verschlossen wird, so bleibt er ungemein viel längere Zeit lebendig und überimpfbar. Nach einem Zeitraum von mehr als 3 Jahren haben wir solche Kulturen untersucht und mikroskopisch zahlreiche Bacillen erhalten, sehr große, gut färbbare Individuen neben äußerst kleinen, ebenfalls gut färbbaren, mit der typischen Anordnung versehenen Bacillen gefunden. Da aber die Vermehrung das einzige sichere Kriterium ist, ob ein gegebenes Bakterium noch lebendig ist oder nicht, so haben wir davon frische Kulturen angelegt, und zwar sowohl mit dem Material der Kolonieen wie des Kondenswassers Agarröhrchen ziemlich reichlich besät. Man erhält dann isolierte, ziemlich

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zahlreiche Kolonieen, welche aber ungewöhnlich dick und groß sind, weiß und undurchsichtig wachsen.

Eine Kultur auf dem Löffler-Serum, genau von demselben Alter und unter denselben Bedingungen aufbewahrt, ließ sich dagegen gar nicht mehr überimpfen; es ist dies noch ein Beweis, daß für den z-Bacillus der Agar ein viel besseres Nährmedium als das Blutserum darstellt. Immerhin bleibt auch auf Agar nur eine gewisse Anzahl von Individuen am Leben, es findet also gewissermaßen eine Art von Auslese statt.

* * *

Wenden wir uns jetzt dem Stoffwechsel des z-Bacillus und den daraus resultierenden Produkten zu. Hier können wir konstatieren, daß auch für ihn dasselbe gilt, was für unzählige andere Bakterien erwiesen ist, daß nämlich die Stoffwechselprodukte manchmal nicht konstant sind, was von verschiedenen Bedingungen abhängt.

Zuweilen spielt die Temperatur eine Rolle, andere Male wieder der Nährboden, bisweilen trägt das Vorhandensein irgendeines bestimmten Nährstoffes die Schuld, oder aber das Alter der Kultur, so daß dasselbe Bakterium zuerst eine bestimmte Substanz benutzt und später eine andere etc. Dann ist wohl zu beachten, daß der Stoffwechsel irgendeines pathogenen Bakteriums im Organismus der empfänglichen Tierart, wo es sich als Parasit entwickelt, ein anderer ist als in den leblosen Nährböden, wo es zum Saprophytismus genötigt ist. Gerade aus diesem Grunde heraus möchten wir an dieser Stelle den Satz, den wir schon im Anfang ausgesprochen haben, wieder aufnehmen, indem wir sagen, daß im allgemeinen keine einzige der Bakterieneigenschaften allein für sich selbst als pathognomonisch gelten darf, da einerseits dasselbe Bakterium verschiedene Stoffwechselprodukte und ziemlich variable Charaktere haben kann und andererseits dieselben Stoffwechselprodukte und zum Teil fast ähnliche Charaktere einer ganzen Reihe von Bakterienarten hinzukommen können. Es ist deshalb meist unmöglich, eine bestimmte Eigenschaft, ein einzelnes Produkt oder eine einzelne andere Reaktion als maßgebend für die Individualisierung irgendeiner Bakterienspecies aufstellen zu wollen, sondern es ist vielmehr, und mit Recht, das gleichzeitige Zusammen- und Nebeneinandersein möglichst vieler verschiedener physikalischer und chemischer Eigenschaften (Form, Gruppierung, Färbbarkeit, Wachstum auf verschiedenen Nährböden, Stoffwechselprodukte etc. etc.) erforderlich, welche in ihrer Gesamtheit das Recht zu einer wirklich wissenschaftlichen Charakterisierung einer Bakterienart für sich in Anspruch nehmen dürfen. Daher kann auch das regelmäßige Fehlen oder auch das Vorhandensein bestimmter Stoffwechselprodukte oft ziemlich charakteristisch sein.

Zuerst können wir den Mangel an H_2S-Produktion beim z-Bacillus konstatieren, was schon a priori zu erwarten war, weil alle seine Kulturen einen schwach süßlichen, angenehmen Geruch besitzen. Das bestätigt sich noch mehr dadurch, daß auf festen, schwach alkalischen, mit einem 0,1-proz. Bleiacetatzusatz (nach Morris) versehenen Nährböden keine Schwärzung an der Stelle oder in der Nähe der Kolonieen beobachtet wird und daß in keiner gewöhnlichen Kultur des z-Bacillus, auch wenn der Peptongehalt bis 5—10 Proz. gehoben wird, die H_2S-Produktion chemisch feststellbar ist.

Im übrigen hat die An- oder Abwesenheit der Schwefelwasserstoffsäure keine große Bedeutung, da sehr viele Mikroorganismen mehr oder weniger davon hervorrufen, so daß diese nicht als Differenzierungsmittel dienen kann.

Aus Proteïnsubstanzen, Aminosäuren und Amiden bildet der z-Bacillus Indol und Ammoniak. Das Ammoniak wird sofort von den Phosphaten gebunden und es resultieren daraus die kristallinischen Tripelphosphate, von welchen schon wiederholt die Rede gewesen ist.

Was nun die Indolbildung anbetrifft, so ist dieselbe, ebenso wie beim echten Diphtheriebacillus und bei den Pseudodiphtheriebacillen im

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

allgemeinen, nur eine schwache, wenn auch eine deutliche. Die Nitroso-Indolreaktion fällt stets ganz aus. Die Indolreaktion nach Salkowski dagegen ergibt eine deutliche Rosafärbung, wenn man dazu Kulturen in Peptonkochsalzlösung verwendet, welche mindestens 48 Stunden alt sind; in 8—12-tägigen Kulturen ist die Reaktion am ausgesprochensten, nach Verlauf von mehr als 12 Tagen schwächt sie sich ab. Um die Reaktion stärker hervortreten zu lassen, ist es ratsam, eine Kultur in mehr konzentrierterem Peptonwasser als gewöhnlich anzulegen (Wittesches Pepton 3 g, NaCl 0,5 g, destilliertes Wasser 100 ccm).

Die Weyl-Legalsche Reaktion ergibt ebenfalls ein positives Resultat, die blaue Färbung erscheint nach ein bis zweimaligem Kochen und nach dem Erkalten sedimentiert sich das Indigo als ein blauer Bodensatz; bei wiederholtem längeren Kochen kann die blaue Färbung durch weitere Oxydation des Indigos gänzlich verschwinden.

Es ist also als sicher anzunehmen, daß der z-Bacillus die Bildung einer gewissen, wenn auch relativ nur kleinen Indolmenge hervorruft.

Die Agarkultur mit einem 0,3—0,5-prom. Indigschwefelsauresnatronzusatz zeigt nach 24—36 Stunden bei 38° C keine Veränderung. Das nachträgliche Grün-, Braun-, Gelb- und endlich Farbloswerden hat keine Bedeutung, da die sterilen Kontrollröhrchen dasselbe Phänomen zeigen.

Was nun die Reduktionswirkungen des z-Bacillus vermittelst seiner ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte auf verschiedene organische Farbstoffe anbelangt, so ist zunächst zu bemerken, daß er die Lackmusbouillon nach einem 24-stündigen Aufenthalt im Thermostat in der Tiefe entfärbt.

Das Methylenblau (Agarkulturen in hoher Schicht) wird in der Tiefe allmählich farblos.

Die Rosolsäure erfährt keine Veränderung.

Das Neutralrot (Agarkulturen mit 0,3 Proz. Traubenzuckerzusatz) wird nicht entfärbt, nur wird seine Farbe allmählich orange und nach ein paar Tagen schließlich gelb, die Veränderung beginnt von oben an und verläuft sehr langsam. Auf schräg erstarrtem Neutralrotagar nimmt das Gelbwerden von oben, wo die Agarschicht am dünnsten ist, seinen Anfang.

In Bouillon mit Natriumnitratzusatz gedeiht der z-Bacillus gut, das Nitrat wird aber nicht zu Nitrit reduziert.

In betreff des Säure- resp. Alkalibildungsvermögens des z-Bacillus in künstlicher Kultur wollen wir als allgemeine Bemerkung vorausschicken, daß eine strenge Gliederung der Bakterien in Säure- und Alkalibildner eine unrichtige ist, da doch alles wesentlich von der Zusammensetzung des Nährsubstrates abhängig ist.

Enthält dasselbe vergärbare Kohlehydrate, so kann ein säurebildendes Bakterium Säure produzieren, beim Fehlen solcher Substanzen bleibt natürlich die Säuerung aus; die Zusammensetzung des Nährmediums ist also mindestens ebenso wichtig als die Bakterienart. Dann ist noch zu beachten, daß ein gegebenes Bakterium nur bestimmte Kohlehydrate angreifen kann, während es andere intakt läßt.

Eine andere Tatsache, welche das Problem noch mehr kompliziert, ist die von Roux und Yersin zuerst beim Diphtheriebacillus festgestellte und ziemlich charakteristische Reihenfolge der Phänomene, nämlich, daß bei demselben nach vorübergehender Säurebildung eine Abnahme derselben eintritt, welche endlich von einer allmählich zunehmenden Alkalinität abgelöst wird. Später hat man dieses Phänomen noch bei den verschiedensten Pseudodiphtheriebacillen studiert und sind von den verschiedenen Autoren sehr variable Resultate erzielt worden; so haben einige Säurebildung festgestellt, während andere Autoren eine solche nicht wahrzunehmen vermochten, und wieder andere haben nur eine vorübergehende Säuerung konstatiert. Diese Resultate beruhen zum Teil auf

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Natur der verschiedenen untersuchten Bacillenstämme, lassen sich aber zum Teil auch dadurch erklären, daß die Kulturverhältnisse nicht immer dieselben waren.

Es wird allgemein angenommen, daß die Säurebildung einen analytischen Vorgang (Spaltung von Kohlehydraten) darstellten, während dagegen die Alkalibildung ein synthetischer Vorgang in innigem und ursächlichem Zusammenhang mit der Entwickelung und der Vermehrung der Bakterien ist. Die Säurebildung erfolgt auf Kosten der Kohlehydrate, die Alkalibildung auf Kosten der Eiweißstoffe. Nun wird aber durch das eine Phänomen das andere nicht etwa ausgeschlossen, sie können im Gegenteil ganz gut aufeinanderfolgen, wie das z. B. im oben angegebenen Falle bei dem Diphtheriebacillus geschieht, wo zuerst die Kohlehydrate angegriffen werden, und erst dann die Zersetzung der Eiweißstoffe auftritt, wenn die ersteren größtenteils bereits ausgenutzt worden sind.

Der Luftzutritt spielt dabei auch eine Rolle und wir haben beim z-Bacillus gerade nachweisen können, auf welche Weise die Säure- und Alkalibildung gleichzeitig in derselben Kultur erfolgen kann.

Das konstante Vorhandensein und ebensogut das Fehlen der Einwirkung eines gegebenen Bakteriums auf verschiedene Substanzen können zu den differentialdiagnostischen Merkmalen gezählt werden.

Was nun die Einwirkung des z-Bacillus auf die einzelnen Kohlehydrate betrifft, so haben wir gewöhnlich für diesen Zweck Kulturen auf schräg und hauptsächlich gerade erstarrten, 0,5—1 Proz. kohlehydrathaltigen, neutralen oder schwach alkalischen, mit etwas Lackmustinkturzusatz im Thermostaten bei 38° C gehaltenen Fleischwasserpeptonagarröhrchen angewandt. Für genaue Resultate wurde stets zuerst der Zucker des Fleisches durch 12–24-stündige Vergärung des Fleischwassers bei 38° entfernt. Wir haben jedoch auch noch andere Nährböden für unsere Versuche benutzt.

Folgende Resultate wurden dabei erhalten:

Keine Wirkung auf Stärke, Glykogen, Dextrin, Inulin; weder Säure-, noch Zucker-, noch Gasbildung. Häufig Entfärbung des Lackmusfarbstoffes, beginnend an der Oberfläche.

Polyvalente, den Zuckern nahestehende mehrwertige Alkohole:

Dreiwertige Alkohole (Glyzerin). Wir haben schon mehrfach beobachtet, daß der Zusatz dieser Substanz zu den Nährsubstraten einen konstanten ungünstigen Einfluß auf die Entwickelung des z-Bacillus ausübt, es wird aber von ihm niemals Säure aus Glyzerin gespalten, dagegen nimmt die Alkaleszenz der Nährböden von Anfang an zu. Glyzerinlackmusbouillonkulturen werden schon nach 12—24 Stunden bei 38° C gebläut, später bildet sich an der Oberfläche ein zartes bläuliches Häutchen; auf Glyzerinlackmusagar tritt dieselbe Bläuung ein.

Der ungünstige Einfluß des Glyzerins tritt deutlicher hervor, wenn der Zusatz ein stärkerer wird, und zwar ist bei 5 Proz. das Wachstum auf Agar viel schwächer als auf gewöhnlichem, die Kolonieen sind blau gefärbt; steigert man den Zusatz bis 10 Proz., dann wird die Entwickelung noch schwächer, die Kolonieen behalten jedoch immer ihre blaue Farbe.

Fünfwertige Alkohole (Erythrit). Keine Einwirkung, häufig Entfärbung, aber unkonstant.

Sechswertige Alkohole (Mannit, Dulcit). Keine Wirkung.

Pentosen $C_5H_{10}O_5$ (l-Arabinose, Xylose). Keine Wirkung, häufig Entfärbung.

Hexosen $C_6H_{12}O_6$.

d-Glykose. Die Wirkung auf den Traubenzucker ist nicht sehr konstant, hängt aber nicht nur mit der Anwesenheit dieser Substanz, sondern wahrscheinlich noch mit anderen Momenten zusammen (z. B. Luftzutritt und anderen). In schwach alkalischer Traubenzuckerlackmus-

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bouillon tritt gewöhnlich ein Rötlich- bis Rotwerden nach Verlauf einiger Tage ein.

Dagegen ist in der Barsikowschen Nährlösung No. 2 (Traubenzucker-Nutroselösung mit Lackmuszusatz) nach 24 Stunden bei 38° C eine gleichmäßige Trübung ohne Häutchenbildung an der Oberfläche wahrzunehmen, die Farbe der Nährflüssigkeit ist deutlich blau geworden, ebenso der durch Schütteln entstehende Schaum. Beim Verdünnen mit destilliertem Wasser tritt dieses Blauwerden sehr deutlich hervor. Später klärt sich die Kultur ab, indem sich am Boden ein bläulich-gelber Satz bildet, welcher sich beim Umschütteln gleichmäßig in die Flüssigkeit verteilen läßt, wobei die Farbe der Flüssigkeit aber konstant blau bleibt.

Ein anderes Nährmedium, auf welchem man die Säurebildung ebenfalls vermißt, ist das Beijerincksche (Traubenzuckerbierwürzenagar- oder -Gelatine mit etwas Calciumcarbonatzusatz). Auf diesem Nährboden entwickelt sich der z-Bacillus wohl, aber einen hellen Hof an der Stelle der Kolonieen vermag er nicht zu erzeugen.

Auf gerade erstarrtem Traubenzuckerlackmusagar hingegen wird die Farbe schon nach 24 Stunden rot. Wir haben schon in unserer ersten Mitteilung das Aussehen einer Kultur auf schräg erstarrtem Traubenzuckerlackmusagar beschrieben, nämlich wie am oberen Teil, wo eben die Lüftung am aktivsten ist, eine Säurebildung stattfindet, während dagegen am unteren Teil von Anfang an Alkalibildung zu beobachten ist. Dieses merkwürdige Verhalten eines Bakteriums in einer und derselben Kultur, gleichzeitig Säure- und Alkalibildung hervorzurufen, zeigt eben, wie sehr das physiologisch-chemische Verhalten der Bakterien beeinflußt werden kann, wie groß ihre Anpassungsfähigkeit und Plastizität ist.

d-Mannose. Keine Wirkung im Anfang, nach 4—5 Tagen schwache Säurebildung, keine Vergasung.

d-Galaktose. Keine Wirkung.

Biosen = Disachariden $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Sacharose. Frühzeitige Entfärbung, keine Säuerung im Anfang, erst später, nach 7—8 Tagen schwache Säurebildung.

Maltose. Keine Wirkung; frühzeitige Entfärbung häufig.

Laktose. Die Kulturen in der Lackmusmolke, in der Barsikowschen Nährlösung No. 1 (Milchzucker-Nutroseagar mit Lackmustinkturzusatz) zeigen schon nach kurzer Zeit leichte, aber deutliche Alkalibildung, niemals Säuerung. Auf Milchzuckerlackmusagar keine Säurebildung, auf Drigalski-Conradi-Agar ebenfalls, hier tritt im Gegenteil allmähliches Blauwerden der Kultur ein.

In der Klopstockschen Nährflüssigkeit (Trauben + Milchzucker-Nutroselösung mit Lackmuszusatz) bildet sich ebenfalls keine Säure, trotzdem Traubenzucker vorhanden ist, es tritt dagegen frühzeitiges Blauwerden auf.

Wir sehen also, daß der z-Bacillus nur ganz ausnahmsweise und nur bestimmte Kohlehydrate vergärt und in der Regel von Anfang an Alkalibildung hervorruft. Aber auch in diesen seltenen Fällen, wo Säurebildung eintritt, ist dieselbe nur vorübergehend, denn die Säuren werden schließlich durch die Alkalibildung gesättigt, und diese letztere schreitet dann weiter fort. Auf normalen kohlehydratlosen Nährböden ist niemals Säurebildung, aber immer frühzeitige Alkalibildung wahrzunehmen.

Man kann die Alkalimenge auch titrimetrisch leicht feststellen. Zu diesem Zwecke werden Erlenmeyer-Kölbchen mit derselben Bouillon gefüllt und zum Teil besät, zum Teil als Kontrollen im Thermostaten

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bei 38° C während 14 Tage genau unter denselben Bedingungen gehalten. Durch die Alkalimetrie, gegen Rosolsäure als Indikator, findet man nachher, daß die sterilen Kontrollkölbchen eine Bouillon enthalten, deren Alkaligehalt in 100 ccm durch 4 ccm, während dagegen die z-Bacillusbouillonkulturen erst durch 6,8—7 ccm $^n/_{10}$-Säure neutralisiert werden, die 14-tägige Kultur ist also ungefähr fast doppelt so stark alkalisch als die ursprüngliche Bouillon geworden.

Die Gelatine wird vom z-Bacillus nicht verflüssigt, das koagulierte Blutserum ebenfalls nicht, ein kleiner Würfel von geronnenem Eiweiß in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung wird auch nach längerer Zeit gar nicht angegriffen, Fäulnisprozesse sind nicht zu konstatieren, auf keine Weise lassen sich also proteolytische Fermente nachweisen.

Labartige Fermente, welche das Kaseïn zur Ausfällung bringen, sowie auch fettspaltende Fermente sind ebenfalls abwesend.

Die Lackmusbouillon mit 0,25—0,5 Proz. Harnstoffzusatz wird durch die Entwickelung des z-Bacillus schon nach 12 Stunden bei 38° C deutlich und nach 24 Stunden vollkommen blau, nach 48—72 Stunden entwickelt sich an der Oberfläche ein bläuliches Häutchen. Der Geruch, die Bläuung des befeuchteten roten Lackmuspapierstreifens, die Rauchbildung bei der Annäherung eines mit HCl befeuchteten Glasstabes beweisen die Anwesenheit von flüchtigem Alkali in solchen Kulturen des z-Bacillus, was in den Kontrollröhrchen vollkommen vermißt wird. Der z-Bacillus ruft also, wie viele andere Bakterienarten, die Harnstoffspaltung in NH_3 und CO_2 mittels einer von ihm ausgeschiedenen Urase hervor, welche sich zu kohlensaurem Ammon binden, zum Teil aber als Ammoniak entweicht. In mikroskopischen Präparaten aus einer solchen Kultur erscheinen die Bacillen ungleich groß, sogar in derselben Kette, und sind im allgemeinen länger und schlanker als gewöhnlich. Diese Harnstoffgärung erscheint absolut regelmäßig.

Der z-Bacillus spaltet gewöhnlich NH_3 aus den stickstoffhaltigen Verbindungen, welche ihm unter gewöhnlichen Verhältnissen in den Kulturen zu Gebote stehen, um Tripelphosphatkristalle zu erzeugen, eine Eigenschaft, welche sehr vielen Bakterienarten, besonders in älteren Kulturen zukommt.

Setzt man dem auf 40° C abgekühlten flüssigen Agar etwa 1 ccm frischen Meerschweinchenblutes zu, verteilt dies gleichmäßig durch vorsichtiges Umrühren, besät nachher den z-Bacillus und gießt den Agar zu Platten, so ist man in der Lage, schon nach 12 Stunden bei 38° C gleichzeitig mit der Entwickelung der Kolonieen die Hämolyse an der Stelle und in der Umgebung derselben zu konstatieren, welche sich nach 24 bis höchstens 36 Stunden auf die ganze Platte ausbreitet, wobei es ganz gleichgültig für das Endresultat ist, ob das Blut gewaschen oder nicht gewaschen worden ist.

Dasselbe geschieht mit den Kaninchen-, Hunde- und Hammelerythrocyten. Durch den Blutzusatz wird das Wachstum üppiger als gewöhnlich. Diese Wirkung ist sehr konstant und ist einem vom z-Bacillus ausgeschiedenen Hämotoxin oder -lysin zu verdanken, eine Erscheinung, welche auch bei vielen anderen Bakterien beobachtet wird (Staphylococcus aureus, Choleravibrio etc.). Es sei noch erwähnt, daß auch Bakterien, welche der Diphtheriebacillusfamilie angehören, wie der Diphtheriebacillus selbst, der Xerosebacillus und noch andere Pseudodiphtheriebacillen dieselbe Eigenschaft besitzen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn wir jetzt die Ferment- und Gärwirkungen des z-Bacillus nach ihrer chemischen Wirkungsweise zusammenfassen wollten, so hätten wir folgendes zu sagen: es finden sich keine diastatischen Fermente, welche die Stärke etc. in Zucker umwandeln können, keine proteolytischen, keine labartigen, keine fettspaltenden Fermente. Fäulnisprozesse, Gasbildung ist niemals zu sehen, während im Gegenteil die harnstoffspaltende Gärwirkung konstant ist. Von den Zuckerarten werden nur der Traubenzucker und die Sacharose häufig unter Säurebildung ohne Vergasung vergoren.

Um die Frage des Stoffwechsels beim z-Bacillus zu schließen, sei noch die dunkelbraune Verfärbung der Bouillonkultur, was in Zusammenhang mit der Alkaleszenzzunahme steht, sowie die Pigmentbildung erwähnt; wir haben schon gesehen, daß diese letztere ausschließlich auf Kartoffel stattfindet. Wenn wir die Beijerincksche Einteilung der Bakterien in chromophore (das Pigment befindet sich nur in der Bakterienzelle), parachromophore (Pigment nur in der umgebenden Bakterienhülle) und chromopare (Pigment als echtes diffusibles Sekret ausgeschieden) berücksichtigen, so gehört der z-Bacillus unzweifelhaft der letzten Kategorie an, da er ein hellbraunes, in die ganze Kartoffeloberfläche diffundierbares Pigment erzeugt.

Was nun den Antagonismus und die Symbiose in Mischkulturen anbetrifft, so haben wir dazu meistens die parallel- oder gekreuzt-angeordneten Impfstriche mit dem z-Bacillus und einem anderen Mikroorganismus auf Agarplatten benutzt. Wir konnten aber keine nennenswerte begünstigende oder hemmende Wirkung mit folgenden Bakterien konstatieren: Diphtherie-, Proteus-, Pneumobacillus, Streptococcus, Staphylococcus, Micrococcus catarrhalis, Streptococcus lanceolatus. Der Pyocyaneus scheint auch keine Wirkung auf die Entwickelung des z-Bacillus auszuüben.

Impft man den z-Bacillus auf Agar, auf welchem er vorher schon einmal gezüchtet wurde und von dem der Bakterienrasen durch Abkratzen möglichst vollständig entfernt wurde, oder den man von den anwesenden lebenden Bakterien einfach durch ein neues Sterilisieren befreit, so sind wir zu dem Resultat gekommen, wenn man versucht, denselben Bacillus nochmals auf diesem Nährboden zu impfen, daß das Wachstum sehr schwer oder sogar gar nicht mehr eintritt. Erst nach mehreren Tagen kann man gelegentlich wenige, atrophische, trocken aussehende Kolonieen beobachten. Es ist dies wohl in der Weise zu erklären, daß entweder der z-Bacillus den Nährboden bei der ersten Entwickelung von den absolut notwendigen Substanzen für sein eigenes Wachstum erschöpft hat, oder daß er im Nährmedium solche chemische Veränderungen oder für sich selbst schädigende, jedoch anscheinend hitzebeständige Substanzen hervorgerufen hat, daß es ihm unmöglich geworden ist ein neues normales Leben in einer solchen Kultur anzufangen.

Auf jeden Fall, wenn gelegentlich eine auch kümmerliche Entwickelung stattfindet, kann man mikroskopisch Degenerationszeichen finden, da fast alle in den Kolonieen enthaltenden Bakterien atypische, schwer geschädigte, sogenannte Involutionsformen zeigen, und zwar sieht man zum Teil äußerst kleine, sonst gut färbbare und typisch angeordnete Bacillen, zum Teil so große kokkobacilläre Formen, daß sie 10–20mal die normale Größe des Bacillus übertreffen; daneben sind noch viele lange und dünne oder lange, in der Mitte ungefärbte Bacillenformen vorhanden, aber überall sind sehr viele Bacillenschatten anzutreffen. Die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Färbbarkeit der Individuen ist eine äußerst verschiedene, während einige blaß gefärbt sind, haben andere nur eine Polarfärbung und nur wenige sind gut gefärbt. Die die Bacillen umgebende hyaline Zone ist dick und gut sichtbar; die sonst seltene Gruppierung zu je zwei hintereinander wird hier oft angetroffen.

* * *

Wenn wir jetzt zu den sogenannten biologischen Untersuchungsmethoden übergehen wollen, so kommen wir zuerst auf die Agglutinationsversuche, die wir beim z-Bacillus angestellt haben, zu sprechen.

Die Agglutination, deren Bedeutung besonders für die Differentialdiagnose und demnächst für die Identifizierung der Bakterien eine so große ist, kann, wie man im allgemeinen annimmt, nach zwei verschiedenen Verfahren geprüft werden, nämlich das makro- und das mikroskopische. Für den z-Bacillus wenigstens muß man von vornherein auf das mikroskopische Verfahren verzichten, weil derselbe auch in sehr jungen Bouillon- oder Agarkulturen stets gruppen- und kettenweise angeordnet ist, so daß immer nur schwer schätzbare und sehr zweifelhafte Resultate erzielt würden; für solche Bakterien, und es gibt deren viele, welche sich schon spontan aneinander agglutiniert vermehren und so in der Kultur bleiben, ist das mikroskopische Verfahren gänzlich ausgeschlossen. Aber ganz allgemein möchten wir bemerken, daß das mikroskopische Verfahren weit minderwertiger und unsicherer ist, als das makroskopische, denn es gibt auch eine Pseudoagglutination, welche oft eine echte vortäuschen kann, während in der Tat von einer solchen keine Rede sein kann. Besonders für die Differentialdiagnose ist stets das makroskopische Verfahren vorzuziehen.

Wir haben fast ausschließlich 20—24-stündige Agarkulturen benutzt und davon je eine Platinöse in einer Reihe von Röhrchen, wo sich verschiedene Verdünnungen des zu untersuchenden Serums befanden, gut verrieben; das Flüssigkeitsvolumen war überall durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung gleich (1 ccm). Zuweilen haben wir auch Bouillonkulturen benutzt. Die Sera wurden frisch und nach einer halbstündigen, bei 56° C erfolgten Inaktivierung angewandt. Die Röhrchen wurden während 2 Stunden im Thermostaten bei 38° gehalten und beobachtet.

Zuerst haben wir uns vergewissern wollen, wie hoch und ob überhaupt das Blut verschiedener normaler und kranker Tierarten den z-Bacillus agglutinieren kann. So haben wir gefunden, daß das Meerschweinchen- und Kaninchenserum überhaupt keine agglutinierende Wirkung auf den z-Bacillus ausüben, auch im Verhältnis 1 : 1 gar nicht; Hammel- und Hundeserum können bisweilen eine sehr schwache Agglutination, aber auch erst nach 2 Stunden, hervorrufen, und zwar im Verhältnis 1 : 1—1 : 2.

Das Blutserum verschiedener gesunder und kranker Kinder wie Erwachsener (Syphilis, Lebercirrhose, Tabes, Masern, Scharlach etc.) erweist sich als vollkommen unfähig, den z-Bacillus auch bei starker Konzentration zu agglutinieren; nur selten ist eine schwache Agglutination zu notieren, höchstens bei der Verdünnung 1 : 5; es ist dies aber nur eine Spur von Agglutination, welche erst spät eintritt und bald gar keine Fortschritte mehr macht, weshalb wir eine solche besser als Pseudoagglutination bezeichnen möchten; es war auch gleichgültig, ob solche Fälle den Keuchhusten in der Anamnese hatten oder nicht, so

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß dies als eine akzidentelle Eigenschaft des Serums zu betrachten ist. Manicatide hat auch gefunden, daß das Blutserum der gesunden Kinder, welche niemals den Keuchhusten durchgemacht hatten, auch in der Verdünnung von 1:5 keine agglutinierende Kraft aufweist.

Spezifische Präzipitine für den z-Bacillus sind in solchen Tier- und Menschensera auch nicht zu finden. Für solche Versuche haben wir immer nur frische Sera angewandt.

Das Blutserum von Hammeln dagegen, denen seit mehreren Jahren regelmäßig ziemlich große Mengen von z-Bacilluskulturen in Bouillon zwecks Gewinnung therapeutischer Sera intravenös einverleibt wurden, zeigt ein agglutinierendes Vermögen von 1:10000—1:16000 und darüber. Es gelingt auch leicht, in solchen Sera die Präzipitine nachzuweisen, indem man Bouillonkulturfiltrate (je 5 ccm) mit abfallenden Immunserummengen versetzt; nach mehreren Stunden (12—24 St.) bei 38° C wird eine sehr deutliche Niederschlagbildung auch bei 0,1 ccm Immunserumzusatz beobachtet.

Ueber die bakteriolytische Wirkung solcher Immunsera im Vergleich mit den normalen haben wir noch keine Versuche angestellt, was aber sehr wichtig wäre, da dieselbe eine streng spezifische ist, indem sie von spezifischen Bakteriolysinen ausgeübt wird. Bei einem so hohen Agglutinationstiter, wie oben angegeben, ließe sich vielleicht eine ziemlich hohe bakterizide Kraft entdecken, was sogar wahrscheinlich ist; es braucht aber nicht etwa ein Parallelismus zwischen der agglutinierenden und der bakteriziden Fähigkeit irgendeines Blutserums zu bestehen, was sogar häufig die Regel ist.

* * *

Um schnell Antikörper erzeugen zu können, haben wir uns der von Löffler[1]) angegebenen Methode bedient, welche eine schnelle und starke Immunisierung zwecks Gewinnung von Agglutininen, Präzipitinen, antitoxischen und bakteriziden Substanzen innerhalb kurzer Zeit gestattet; für den z-Bacillus haben wir dieselbe folgendermaßen zur Anwendung gebracht: Es werden viele Agarplatten auf ihrer ganzen Oberfläche reichlich besät und im Thermostaten bei 38° C während 5—6 Tage gehalten, d. h. bis das Wachstum aufgehört hat; dann wird der Belag mittels eines sterilen Spatel abgehoben und in dünner Schicht auf sterile Glasplatten ausgebreitet, dieselben werden im Exsikkator an einem kühlen dunklen Orte solange aufbewahrt, bis die Austrocknung vollständig wird und das Gewicht konstant bleibt. Sodann werden die Platten im Heißluftsterilisator bei 120—130° C während $1\frac{1}{2}$ Stunden sterilisiert; das Material wird hierauf vom Glase sorgfältig abgekratzt, in einem sterilen Mörser äußerst fein pulverisiert, in kleinen Mengen von je 0,1—0,2 g) in sterile Glasgefäße verteilt und diese wieder $1\frac{1}{2}$ Stunden bei 120 bis 130° im Heißluftsterilisator sterilisiert.

Die aktiven Substanzen (Antigene) werden durch diese lange und starke Erhitzung gar nicht zerstört, allerdings nur, wenn das Material vollkommen ausgetrocknet ist.

Auch reichliches Impfen von dieser Substanz ergibt keine Kultur mehr, alle Bakterien sind also sicher getötet. In einem davon hergestellten mikroskopischen Präparate erscheinen die seltenen Bacillen dünner als sonst wegen der Austrocknung, die Hitze hat sie aber gut fixiert, deswegen lassen sie sich sehr gut färben.

Das auf diese Weise gewonnene Endotoxin stellt ein sehr feines

1) Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 52.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:37 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

grau-gelbliches Pulver dar, welches den Geruch und das Aussehen von gewöhnlichem Peptonpulver besitzt.

Es werden damit am besten Kaninchen eingespritzt, und zwar nicht subkutan, wegen der sehr leichten Bildung eitriger Knötchen und Schorfe, sondern lieber intraperitoneal, nachdem man kurze Zeit vorher das Pulver in einer genügenden Menge physiologischer Kochsalzlösung gut aufgeschwemmt hat. Die Einspritzungen werden jeden dritten Tag mit steigenden Dosen Endotoxin (0,05, 0,1, 0,15, 0,2 g) wiederholt.

8 Tage, nachdem eine Reihe von 7—8 solcher Einspritzungen abgeschlossen war, besaß das Blutserum der Kaninchen einen Agglutinationstiter bis zu 1 : 10000. Der Nachweis von Präzipitinen verlief ebenfalls positiv.

* * *

Isolierung des z-Bacillus aus dem Krankensputum. Es ist ziemlich schwer und zeitraubend, den z-Bacillus durch das gewöhnliche Agarplattenverfahren zu isolieren und zu identifizieren, deswegen haben wir im Anfang geglaubt, für die Isolierung einen Drigalski-Conradi-Nährboden (Nutrose-Milchzucker-Lackmusagar) mit sehr starkem Kochsalzzusatz benutzen zu müssen, da einerseits in demselben die Alkalibildung, weil der Milchzucker von ihm nicht angegriffen wird, nicht gehemmt wird, und andererseits durch den starken Kochsalzzusatz die Entwickelung der anderen ihn begleitenden Bakterien behindert sein soll. Wir haben jedoch bald davon Abstand genommen, da der starke Kochsalzzusatz das Gedeihen zahlreicher anderer begleitender Bakterien (Micrococcus catarrhalis, Staphylococcus etc.) nicht hemmt und es schien uns auch, als ob durch dieselbe Ursache das Gedeihen des z-Bacillus selbst, welcher im Anfang auch auf gutem gewöhnlichen Agar so zarte und wenige Kolonieen bildet, gehemmt wird.

Die Anwendung des gewöhnlichen Drigalski-Conradischen Nährmediums ist aber sehr zweckmäßig und wir möchten raten, folgendes Verfahren zu benutzen: das Sputum wird bei seinem Auswerfen direkt in einer sterilen Petri-Schale aufgefangen und dann sofort in mehreren Schalen nacheinander mit steriler physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon gut gewaschen, sodann in ein Bouillon- oder Peptonwasserröhrchen gebracht, darin durch Umschütteln gut und fein verteilt und hierauf ein Flöckchen davon mit der Platinnadel entnommen und auf die Mitte einer Drigalski-Conradi-Agarplatte gebracht. Jetzt wird das Flöckchen mit der Konvexseite einer dünnen, gebogenen, ausgeglühten Platinnadel (s. nebenstehende Abbildung 1) auf der ganzen Oberfläche des Agars gut verrieben, um eine möglichst gute, auf großer Oberfläche vorgenommene Isolierung zu erzielen. Mit dem Ueberschuß der Sputumflocke wird eine zweite und dann eine dritte ähnliche Platte weiter besät zwecks genügender Isolierung der Kolonieen.

Fig. 1.

Der dazu benutzte Drigalski-Conradi-Agar darf keinen Kristallviolettzusatz enthalten.

Zum Zwecke einer guten Isolierung der Bakterienkolonieen auf der Agarplatte läßt sich auch folgendermaßen verfahren: die gut ausgewaschene Sputumflocke wird nicht auf die Mitte, sondern an einer Stelle, die ganz am Rande der Drigalski-Conradischen Agarplatte

gelegen ist, aufgetragen und nachher mittels der Vorderseite ab einer dreieckig gebogenen starken Platinnadel (s. nebenstehende Abbildung 2) durch weite, immer von diesem Punkt aus gegen den Umkreis der Platte diagonal ausstrahlend gerichtete Striche die Schleimflocke auf der ganzen Agaroberfläche auszubreiten gesucht. Mit dem der Platinnadel noch anhaftenden Reste läßt sich noch eine zweite und dritte Platte besäen; wenn man aber einige Erfahrung besitzt, genügt schon das Besäen einer einzigen Platte, um ziemlich gut voneinander isolierte Kolonieen zu erzielen. Statt der Platinnadel kann man sich in derselben Weise einfach mit einem ebenso dreieckig gebogenen, an einer Spitze zuerst ausgezogenem Glasstabe, oder einer ausgezogenen Glaspipette, oder einem rechtwinklig gebogenen Glasstabe behelfen. Wir haben uns meistens der in Abbild. 1 wiedergegebenen Platinnadel bedient.

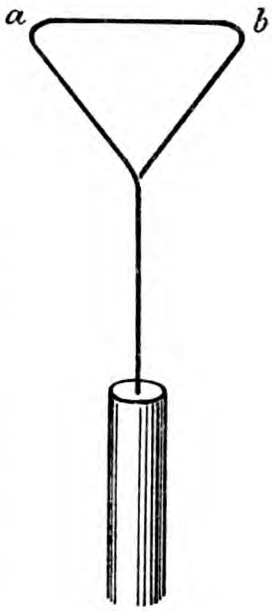


Fig. 2.

Immerhin wird es stets ratsam sein, schon der Sicherheit wegen, mit den Bakterien, welche eine verdächtige uns interessierende Kolonie bilden, noch eine sekundäre Plattenisolierung vorzunehmen, da häufig Kolonieen, welche aus einer einzigen Keimart zu bestehen scheinen, in der Tat bei genauer Analyse sich als hybrid erweisen. Erst dann, wenn man ganz sicher ist, es nur mit einem einzigen Keim zu tun zu haben, stellt man sich daraus Reinkulturen her.

Wir möchten nicht versäumen, zu bemerken, daß nach einem sorgfältigen Auswaschen des Sputums, wenn man daraus mikroskopische Präparate anfertigt und dieselben nach Gram mit Karbolfuchsinnachfärbung tingiert, sich oft der z-Bacillus fast in Reinkultur darin findet und man nur hier und da einem Strepto- oder Staphylococcus begegnet. Es ist also als ein großer Fehler zu betrachten, wenn bei einer genauen Schätzung der Sputumflora, sei es mikroskopisch oder durch Kultur oder auch beides gleichzeitig, diese Vorbedingung unbeachtet gelassen wird, denn auf dem Wege von den Bronchien bis zu seinem Auswerfen hat das Sputum vielfach Gelegenheit sich zu verunreinigen.

Ein anderes Isolierungsverfahren, welches von einigen Autoren speziell für das Sputum empfohlen worden ist, nämlich mittels Auffangens der Hustentröpfchen während eines Anfalles auf an verschiedenen Entfernungen bereit gehaltenen Agarplatten, scheint uns nicht sehr empfehlenswert zu sein, da auch bei ziemlich großer Entfernung vom Kranken die Tröpfchen nicht klein und fein genug sind, um isolierte Kolonieen eines einzelnen Bakteriums zu geben, sondern fast immer hybride Kolonieen, weil jedes Tröpfchen einen Haufen von verschiedenen Bakterienarten enthält.

Die besäten Petri-Schalen werden im Thermostat bei 38° C während 48 Stunden gehalten und dann untersucht. Die Kolonieen des z-Bacillus sind rund, klein (bis zu $^1/_2$ mm Durchmesser), bläulich, gut begrenzt; bei schwacher Vergrößerung erscheinen dieselben durchsichtig, sehr fein und gleichmäßig gekörnt, mit regelmäßig kreisförmigem glattem Rande, zuweilen haben die Kolonieen einen schwarzen Punkt in ihrer Mitte, sie sind niemals doppelt konturiert. Wenn man von einer solchen Kolonie eine zweite Isolierung auf Drigalski-Conradischen Agar zur sicheren Isolierung vornimmt, so erhält man schon nach 24 Stunden bei 38° C vereinzelte runde, scharf und glatt konturierte, feingranulierte Kolonieen von einem Durchmesser von $^1/_{10}$—$^1/_5$ mm,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

höchstens bis zu $^1/_2$ mm, ihr Zentrum ist mehr oder weniger flach gewölbt und nach der Peripherie zu wird dieselbe allmählich dünner; wenn mehrere Kolonieen zusammenfließen, lassen sich die einzelnen noch sehr gut unterscheiden, eine solche Konstellation behält einen polycyklischen Kontur. Nach 48 Stunden werden die Kolonieen größer, weißlich und weniger durchsichtig.

Wir haben immer konstatiert, daß verhältnismäßig nur wenige z-Bacillen aus dem Sputum in der Kultur gedeihen, es ist also nur eine gewisse Anzahl von Individuen, welche sich dem Saprophytismus anzupassen vermögen.

Zur Identifizierung muß man frische und besonders mit Karbolfuchsin und nach Gram gefärbte Präparate herstellen und hauptsächlich die Agglutinationsprobe mittels eines Testserums, welches von einem mit sicherem z-Bacillusstamm immunisierten Tier herstammt, anstellen. Wir verlangen eine deutliche positive Agglutination und wenigstens im Verhältnis 1 : 100.

Für eine vollständige kulturelle Untersuchung des Sputums sollte man noch Isolierungsversuche auf Blutagar machen (so findet man oft Influenza- und influenzaähnliche Bacillen im Keuchhustensputum) und noch anaërobe Kulturen anlegen.

* * *

Tierpathogenität. Die bei den bis jetzt von verschiedenen Autoren beschriebenen vermutlichen Keuchhustenerregern studierte Pathogenität für Tiere hat verschiedene Resultate, je nach dem betreffenden Bakterium, ergeben. So erzeugt z. B. der Affanassjewsche Bacillus Bronchopneumonien bei jungen Hunden und Kaninchen, für den Leuriauxschen Bacillus ist das Kaninchen am empfindlichsten, dagegen soll der Czaplewski-Henselsche Bacillus gar keine Tierpathogenität besitzen usw.

Es hat aber auch Autoren gegeben, welche ernstlich behauptet haben, daß man sogar einen echten Keuchhusten bei gewissen Tieren übertragen kann, sei es durch Krankenmaterial, sei es hauptsächlich durch Kulturen ihres vermuteten und von ihnen isolierten Keuchhustenerregers. Wir möchten jedoch bemerken, daß schon a priori eine solche Tatsache unmöglich scheint, und zwar ist es zunächst die klinische Erfahrung, die uns lehrt, daß noch niemals und von niemanden eine sichere Uebertragung des Keuchhustens auf irgendein Tier beobachtet worden ist, daß diese Infektionskrankheit auch spontan bei den Tieren gar nicht existiert, und es ist unmöglich gewesen, bei einer so weit ausgebreiteten Infektionskrankheit, wie der Keuchhusten es ist und wo die verschiedensten Infektionsgelegenheiten für verschiedene Tierarten vorhanden waren, daß dieselben niemals an Keuchhusten erkrankten, obwohl sie tatsächlich dafür empfänglich wären. Manicatide hat experimentelle Versuche bei verschiedenen Tierarten, darunter bei mehreren Affentypen mit frisch ausgehustetem Keuchhustenauswurf zum Zwecke der Infizierung in verschiedener Weise angestellt, jedoch immer erfolglos, denn niemals wurde ein echter Keuchhusten erzeugt.

Nehmen wir nun aber an, daß wir im Besitze des unzweifelhaften Keuchhustenerregers wären und mit diesem experimentelle Versuche bei verschiedenen Tierarten anstellen würden. Wir könnten auf diese Weise bei den Tieren irgendwelche Krankheitserscheinungen, nur den Keuchhusten nicht, erzeugen. Und noch mehr: nehmen wir an, daß wir

Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

mit diesem Bakterienstamm Versuche bei Kindern zwecks experimenteller Infizierung anstellen würden: in einem solchen Falle ist es möglich, daß die Versuche auch negativ ausfallen könnten, denn es ist nicht ausgeschlossen, daß der Keuchhustenerreger auf totem Nährboden schnell und vollkommen seine Virulenz verloren, sich also in Kulturen zu einem reinen Saprophyt umgewandelt habe; vielleicht besitzen nur die erste, höchstens die zweite Generation noch eine gewisse, die späteren aber gar keine Virulenz mehr.

Die Infizierungsversuche, die wir bei den gewöhnlichen, jungen wie alten Laboratoriumstieren ausgeführt haben, fielen alle negativ aus. Manicatide, welcher solche Versuche in weit größerem Umfange gemacht hat, hat zuweilen eine gewisse Pathogenität, eine gewisse Virulenz finden können. Es konnte zwar niemals der Keuchhusten erzeugt werden, wohl aber andere Krankheitsbilder, und zwar meistens bei jungen Tieren mit Hilfe von frisch isolierten z-Bacillen. Die erzielte Pathogenität ist aber so schwankend, daß wir wohl die Behauptung aufstellen können, daß der z-Bacillus für die Tiere sehr wenig pathogen ist.

Bei einer subkutanen Bouillonkultureinspritzung von 0,5—1 ccm gehen die weißen Mäuse gewöhnlich an allgemeiner Septikämie zugrunde.

Durch subkutane Einspritzung von Kulturen eines jüngst aus dem Sputum isolierten z-Bacillus erzeugt man bei ganz jungen (5—10—12 Tage alten) Meerschweinchen einen eigentümlichen Husten, welcher dem Keuchhusten aber nicht ähnlich ist; es tritt eine allgemeine Sepsis und bronchopneumonische Herde auf, manchmal bildet sich ein Absceß an der Einspritzungsstelle, worauf die Tiere nach 2—4 Tagen sterben. Aeltere Kulturen geben negative Resultate. Für größere Meerschweinchen ist eine große Kulturmenge erforderlich, womit sich jedoch nur an der Einspritzungsstelle eine Infiltration, höchstens eine Absceßbildung erzeugen läßt; die Tiere bleiben aber am Leben.

Dasselbe ist beim Kaninchen der Fall. Eine massive intravenöse Einspritzung bei diesem führt zum Tode.

Die jungen, 3—4 Wochen alten weißen Ratten sind auch viel empfindlicher als die erwachsenen, sie gehen meistens innerhalb 2—5 Tagen nach einer subkutanen Einspritzung von 10 ccm Kultur zugrunde, die erwachsenen Ratten ertragen noch größere Kulturmengen ohne jeden Schaden.

Hunde, Katzen, Hühner sind unempfänglich.

Die Einspritzung großer Kulturmengen beim Hammel unter die Haut erzeugt Fieber, manchmal eine lokale Infiltration, zuweilen wurde ein dem Keuchhusten etwas ähnlicher Husten beobachtet. In einem Fall entstand eine allgemeine akute Sepsis und das Tier ging innerhalb 24 Stunden ein. An der Einspritzungsstelle fand sich der z-Bacillus in Reinkultur, ebenso im Blute. In den bronchopneumonischen Herden waren sowohl der Streptococcus lanceolatus, ein Pseudodiphtheriebacillus, sowie auch der z-Bacillus vorhanden.

Bei den ganz jungen Meerschweinchen haben unsere Versuche gezeigt, daß man neben der allgemeinen Sepsis auch Bronchopneumonien antrifft.

Wenn also der z-Bacillus eine starke Pathogenität aufweist, dann besteht eine gewisse Affinität für den Respirationsapparat, und es ist wohl nicht ganz unrichtig, wenn man annimmt, daß er vielleicht den Boden für sekundäre Infektion vorbereitet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das Pferd ist ziemlich empfindlich, auch gegen relativ kleine Kulturmengen; eine subkutane Einspritzung von 5—10 ccm erzeugt hohes Fieber und eine heftige lokale Entzündung, jedoch ist dies nur vorübergehend.

Die Infizierung kann also durch subkutane, intravenöse, intratracheale oder intraperitoneale Einspritzung oder auch auf dem Wege der Tröpfcheninfektion vorgenommen werden, es läßt sich doch bei keinem Tiere Keuchhusten erzeugen, weder mit dem z-Bacillus noch mit ganz frisch ausgehustetem Keuchhustensputum. Unter gewissen Bedingungen lassen sich aber andere Krankheitsbilder, speziell eine allgemeine akute Sepsis mit bronchopneumonischen Herdlokalisationen mit dem z-Bacillus hervorrufen. Die z-Bacilluskulturen von solchen Tieren zeigen sich viel virulenter für Tiere als die vom Menschen isolierten und können damit sogar ältere Tiere bei einer Bouillonkultureinspritzung von 0,5—1 ccm innerhalb 12—24 Stunden zugrundegehen.

Vielleicht ist die Möglichkeit gegeben, die Virulenz des z-Bacillus durch die Züchtung in Kollodium- oder Schilfsäckchen im Cavum peritoneum der Tiere erhöhen zu können.

Wir glauben sogar, daß ebenso wie die epidemische Cerebrospinalmeningitis eine exquisit menschliche, bei Tieren nicht reproduzierbare Infektionskrankheit darstellt, auch der Keuchhusten tatsächlich eine ähnliche sein muß, wofür die mangelnde Tierpathogenität, die schnelle Virulenzabnahme und Saprophytisierung in den künstlichen Kulturen des z-Bacillus spricht, was als ein wichtiges charakteristisches Merkmal desselben anzusehen ist. Man kann zwar regelmäßig konstatieren, daß der frisch isolierte z-Bacillus kaum entwickelungsfähig ist, während er nach mehreren Impfungen viel besser gedeiht, sein vegetatives Wachstum nimmt also zu, während andererseits die Pathogenität sehr schnell verloren geht. Deswegen neigen wir der Annahme zu, daß, auch wenn man Infizierungsversuche mit dem z-Bacillus bei Kindern anstellen wollte, dieselben meist negativ ausfallen würden, eben wegen seiner schnellen Saprophytisierung.

* * *

Der regelmäßige Nachweis des z-Bacillus bei den Keuchhustenkranken wurde von Manicatide in verschiedenen Ländern bei Hunderten von Fällen erbracht, sei es bei sporadischen Fällen, sei es bei Epidemien. Derselbe wurde stets und mit großer Regelmäßigkeit im Krankensputum angetroffen, allerdings befanden sich die meisten Fälle in der zweiten Periode der Krankheit, da in der ersten katarrhalischen Periode die Diagnose fast unmöglich ist, man kann nur die mit Keuchhustenkranken zusammenlebenden Kinder, welche bronchitische Erscheinungen darbieten, untersuchen.

Wendet man für seinen Nachweis nur das Kulturverfahren an, so wird der z-Bacillus in etwa 6 Proz. der Keuchhustenfälle vermißt. Manicatide hat aber nachgewiesen, daß, wenn gleichzeitig die mikroskopische Sputumuntersuchung und das kulturelle Verfahren zur Anwendung kommt, der z-Bacillus in allen Fällen gefunden wird. Er tritt ungemein häufiger als die gewöhnlichen Saprophyten der oberen Luftwege auf (Staphylococcus albus und aureus, Streptococcus etc.). Die Kolonieenzahl des z-Bacillus ist immer eine geringe, man findet ihn mit Tetragenus, Streptococcus lanceolatus, Pseudodiphtheriebacillen, Staphylo- und Streptokokken, Micrococcus catarrhalis, Influenza-

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bacillen, Czaplewski-Henselschen Bacillen, Coli-Bacillen, Pyocyaneus, Proteus, zuweilen auch mit verschiedenen Sarcinen und Hefen in verschiedenem Gemisch vergesellschaftet.

Im Sputum findet man mikroskopisch außer dem z-Bacillus hauptsächlich Staphylo- oder Streptokokken; der z-Bacillus selbst findet sich meist frei außerhalb, zuweilen aber innerhalb der polymorphkernigen Leukocyten, was wahrscheinlich auf die Tendenz des Organismus hinweist, die Bacillen durch Phagocytose zu vernichten. Daneben findet man im Sputum polymorphkernige Leukocyten und Lymphocyten, Plattenpithel- und zylindrische Flimmerepithelzellen, Schleimfäden und -massen.

Die zahlreichen Kontrollversuche bei gesunden und an anderen Krankheiten leidenden Kindern ergaben stets negative Resultate inbezug auf das Vorhandensein des z-Bacillus; er ist also nur bei Keuchhustenkranken zu finden. Scheinbare Ausnahmen wurden nur in einigen Fällen beobachtet, so z. B. fand man bei zwei Kindern den z-Bacillus im Auswurf, trotzdem kein Keuchhusten nachweisbar zu sein schien; derselbe erschien aber nach 5—6 Tagen; in anderen zwei Fällen, wo der z-Bacillus ebenfalls gefunden wurde, wußte man nicht, ob die Kinder den Keuchhusten haben, dies wurde erst nach darauffolgender Anfrage erfahren.

Daß durch die Kultur der z-Bacillus nicht in allen Fällen von Keuchhusten gefunden wird, darf nicht Staunen erregen, denn die Kulturmethoden sind noch zu grob und unvollkommen; auch bei Diphtherie kann des Diphtheriebacillus nicht absolut in allen Fällen kulturell nachgewiesen werden.

* * *

Um nun jetzt die Verwandtschaftsverhältnisse des z-Bacillus besprechen zu können, ist es wohl zweckmäßig, seine Eigenschaften und Charaktere noch einmal kurz zusammenzufassen.

Der z-Bacillus ist ein kleiner ovaler Coccobacillus von 0,8—1,0 μ Länge und 0,6—0,7 μ Dicke (im Sputum gemessen), mit abgerundeten Polflächen, deren eine spitzer als die andere ist. Er ist gleichmäßig refrangibel, unbeweglich.

In Kultur bildet er gerade oder wellenförmig gebogene Ketten mit parallel aneinander gruppierten Individuen, sehr häufig sind je zwei Bacillen winklig wie ein Circumflexakzent angeordnet; auch in den anscheinend unregelmäßigen Bacillenhaufen ist diese charakteristische Lage zu erkennen.

Im Sputum kommt er meistens vereinzelt vor, seltener unregelmäßige Häufchen bildend, teils ist er intra-, meistens aber extraleukocytär.

Auf gewissen Nährböden kann er eine coccusähnliche Form annehmen; unter speziellen Bedingungen treten besondere atypische und Involutionsformen hervor, welche denen der Pseudodiphtheriebacillenklasse ähnlich sind.

Der z-Bacillus läßt sich gut, schnell und gleichmäßig mit allen basischen Anilinfarbstoffen tingieren, die empfehlenswerteste Färbung ist diejenige mit verdünntem Karbolfuchsin. Grampositiv, nicht säurefest, besitzt er keine deutliche Kapsel und ist geißellos. Er hat 1—2 schwach gefärbte polar gelegene metachromatische Körnchen, einige Individuen stellen bisweilen eine fast totale Metachromasie dar.

Wird der z-Bacillus aus frischem Keuchhustenkrankensputum isoliert, so ist sein Wachstum spärlich und langsam, erst später, nach mehreren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ueberimpfungen, gedeiht er gut und schnell auf allen gewöhnlichen Nährmedien, deren Reaktion aber schwach alkalisch oder doch wenigstens neutral sein muß, da die saure Reaktion jede, auch die geringste Entwickelung verhindert.

Der Glyzerinzusatz zu den Nährsubstraten übt eine ungünstige Wirkung auf sein Wachstum aus; dagegen fördert der Eidotter-, Milch- und Traubenzucker-, Zucker-, Blut-, Hämoglobin- und Hämatinzusatz in bedeutendem Maße sein Fortkommen.

Die Temperatura optima beträgt 38° C. Er ist im großen und ganzen aërob, strenge Anaërobiose bringt seine Entwickelung fast gänzlich zum Stillstand.

Der z-Bacillus erzeugt keine H_2S-Bildung, er bringt nur den Traubenzucker sowie die Saccharose unter Säurebildung, den Harnstoff unter NH_3-Bildung zur Vergärung, produziert gewöhnlich Alkalien auf allen Nährmedien. Geringe Indolbildung. Keine Milchgerinnung, keine Gelatine- oder Serumverflüssigung. Alle seine Kulturen haben einen schwachen süßlichen Geruch.

Asporogen, widerstandsfähig gegen Kälte, dagegen nicht gegen Austrocknung und Temperaturen über 60° C. In Kulturen unter gewöhnlichen Bedingungen verliert er seine Lebensfähigkeit nach wenigen Monaten, auf Agar in zugeschmolzenen Röhrchen hält er jahrelang aus. Der z-Bacillus verträgt einen gewissen Zusatz von hemmenden Substanzen und einigen schwachen Antiseptika zu den Kulturen, sowie einen Kochsalzzusatz bis 25 Proz., wobei er aber sehr zahlreiche Involutionsformen produziert.

Die Tiere lassen sich leicht gegen den z-Bacillus immunisieren und liefern ein Blutserum von hohem Agglutinationstiter, welches auch noch andere wichtige immunisatorische Eigenschaften, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen, besitzt.

Im Verlaufe unserer Versuche haben wir gefunden, daß es vorteilhafter ist, statt des gewöhnlichen Agars das Drigalski-Conradische Nährsubstrat (ohne Kristallviolettzusatz) für die Isolierung des z-Bacillus aus dem Krankensputum zu benutzen. Die Eigenschaften der Kolonieen, die Form und Gruppierung bei Karbolfuchsinfärbung, seine Gramfärbbarkeit wie auch die Agglutination mit dem spezifischen Immunserum dienen zur sicheren Identifizierung.

Der z-Bacillus ist wenig und unregelmäßig pathogen für Tiere, und nur, wenn er ganz frisch isoliert ist, verliert derselbe schnell die Virulenz und saprophytisiert sich, gleichzeitig wird aber sein Wachstum üppiger.

Ob durch die Saprophytisierung und dadurch, daß nur die Virulenz und die Tierpathogenität verloren gehen, indem das vegetative Wachstum andererseits zunimmt, etwa eine neue abweichende Bacillenrasse geschaffen wird, bleibt eine offene Frage, denn der z-Bacillus besitzt im allgemeinen feste Merkmale, auch die Variationsgrenze wird nicht mehr als bei irgendeinem anderen Mikroorganismus überschritten.

Im folgenden wollen wir uns dem Studium der Verwandtschaftsverhältnisse des z-Bacillus zuwenden und diese Frage näher prüfen und zu lösen versuchen.

Wir wissen, daß es möglich ist, die bis jetzt bekannten Bakterien in mehrere Gruppen einzuteilen, und zwar geschieht dies am besten nach ihrer Gesamtcharakteristik; man findet dann eine Anzahl von Gruppen, wo ein oder nur sehr wenige Bakterientypen einen wichtigen pathogenen Keim darstellen, welcher der Hauptrepräsentant der Gruppe ist, während die anderen mehr oder weniger wichtig, mehr oder weniger pathogen, sogar Saprophyten sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diese Einteilung ist unserer Ansicht nach praktisch, und wohl auch berechtigt. So haben wir z. B. die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien mit dem Imfluenzabacillus, die Vibrionengruppe mit dem Choleravibrio, die Coli-Gruppe mit dem Typhusbacillus, die säurefesten Bacillen mit dem Tuberkelbacillus als Hauptrepräsentant, während die anderen Bakterien jeder einzelnen Gruppe nur angegliedert bezw. ihr angeordnet werden.

Gewiß hat der z-Bacillus nur mit der Pseudodiphtheriebacillengruppe, welche den Diphtheriebacillus für ihr Haupt anerkennen und zum Vergleiche herangezogen werden kann, etwas zu tun, denn wir werden sehen, daß tatsächlich eine ziemlich enge Verwandtschaft mit diesem besteht. Natürlich aber werden wir den Vergleich nicht mit dem echten typischen Diphtheriebacillus anstellen, da derselbe zu spezialisiert ist, sondern mit einem durchschnittlichen Pseudodiphtheriebacillus.

Wenn wir die gesamten Verhältnisse in Betracht ziehen, so müssen wir als Charakteristik der Pseudodiphtheriebacillengruppe gegenüber den anderen, wie es sonst ziemlich allgemein angenommen wird, das gemeinsame kolbige Anschwellen der Enden und die Bildung der Babes-Ernstschen metachromatischen Körnchen zugeben, nicht aber etwa in absoluter Weise, sondern mit einiger Reserve, denn kolbige Endenanschwellung kommt ebenfalls, wenn auch viel seltener, auch bei anderen Bakterienarten vor. Ferner sind die metachromatischen Körperchen keineswegs ein streng spezifisches Merkmal der Pseudodiphtheriebacillengruppe (Bütschli), sondern es finden sich auch bei zahlreichen anderen Bakterien solche Verdichtungen des Bacillenplasmas, welche vereinzelt, zuweilen auch in der Mehrzahl in einem Bacillenleib auftreten, gewöhnlich polar gelegen sind und eine starke Affinität für basische Anilinfarbstoffe aufweisen, indem sie sich ziemlich leicht färben lassen, aber schwer zu entfärben sind.

Es ist sonst aber nicht zu leugnen, daß diese beiden Eigenschaften am häufigsten und leichtesten bei den Pseudodiphtheriebacillen zu konstatieren sind.

Neisser hatte angenommen, daß das Auftreten der metachromatischen Körnchen unter bestimmten Kulturbedingungen ein spezifisches Merkmal für den echten Diphtheriebacillus sein und daß es den Pseudodiphtheriebacillen fehlen sollte. Andere Autoren (Löffler, Kraus, Spronck) haben aber bald erkannt, daß zwar die Bildung der metachromatischen Körperchen ein wertvolles differentialdiagnostisches Mittel für den Diphtheriebacillus darstellt, aber immerhin noch ungenügend, und daß der Nachweis spezifischer Diphtheriegiftstoffe als unerläßlich in jedem Falle anzusehen ist. Beck hat festgestellt, daß die Bildung von metachromatischen Körnchen zuweilen dem echten Diphtheriebacillus ganz fehlt oder doch erst später auftreten kann.

Es gibt dagegen Pseudodiphtheriebacillen, welche sehr gut ausgebildete metachromatische Körnchen besitzen.

Der wesentlichste Unterschied zwischen dem echten Diphtheriebacillus und den Pseudodiphtheriebacillen bleibt also die Virulenz: der Diphtheriebacillus ist virulent für Tiere, während dagegen die Pseudodiphtheriebacillen entweder ganz oder nur schwach virulent sind, mit den letzteren kann man im besten Falle Schwarten an der Einspritzungsstelle bekommen, und es ist auch die Umwandlung der Pseudodiphtheriebacillen in Diphtheriebacillen unmöglich. Die Einspritzungen mit den Pseudodiphtheriebacillen machen die Tiere nicht immun gegen den Diphtheriebacillus.

Die Virulenz für Tiere ist demnächst das wichtigste Kriterium.

Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Daneben haben die Autoren verschiedene andere Unterscheidungsmerkmale der Pseudodiphtheriebacillen angegeben, welche von Bedeutung sind: kürzere, dickere Form, üppigeres Wachstum auf Agar (Hofmann-Wellenhof); vor allem die charakteristische bessere Färbbarkeit auch mit den gewöhnlichen Anilinfarbstoffen (Beck); parallel gelagerte kurze und dicke Formen (Martin, II. Gruppe dieses Autors); die Wuchsform der kurzen, zum Teil keilförmigen Stäbchen überwiegt, welche jedoch etwas kürzer, plump und häufig in der Mitte angeschwollen erscheinen (v. Escherich); Unterscheidung durch die Uebung nach dem Aussehen und der Lagerung (Abel, Draer, Glücksmann, Prochaska).

Es sei noch hinzugefügt, daß man bei den Pseudodiphtheriebacillen auf erstarrtem Blutserum und Glyzerinagar ein nur spärliches Wachstum und Neigung zu baldigem Absterben konstatieren konnte (Barbier, C. Fränkel, Sudeck).

Vergleichen wir nun den z-Bacillus mit den Pseudodiphtheriebacillen, so haben wir ihn vor allem als morphologisches Individuum zu betrachten.

Als kleiner, unbeweglicher und geißelloser, leicht färbbarer, grampositiver, nicht säurefester, keine Sporen tragender Coccobacillus ist er manchen Pseudodiphtheriebacillen ähnlich. Wenn er ausnahmsweise längere atypische Formen aufweist, dann ist eine transversale Streifung bei der Färbung zu konstatieren. Der z-Bacillus besitzt metachromatische Körnchen, wie manche Pseudodiphtheriebacillen. Die Involutionsformen sind sehr ähnlich denen der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen.

Die gegenseitige Anordnung der Individuen (parallel oder winklig aneinander gelagert) ist charakteristisch für den z-Bacillus, genau wie bei den Pseudodiphtheriebacillen.

Die erforderliche alkalische oder mindestens neutrale Reaktion der Kulturnährböden, die fast obligatorische Aërobiose, die gute Entwickelung auch bei Zimmertemperatur, obgleich die Körpertemperatur die beste ist, sind ebenfalls identisch. Weder der z-Bacillus noch die Pseudodiphtheriebacillen verflüssigen die Gelatine oder bringen die Milch zum Gerinnen. In Bouillon geht die Entwickelung in ähnlicher Weise von statten. Der z-Bacillus bevorzugt, wie viele Pseudodiphtheriebacillen, nicht die nativen Eiweißstoffe (Eiweiß, Blutserum), sondern gedeiht viel besser auf Agar und erreicht daselbst eine längere Lebensfähigkeit. Der Glyzerinzusatz wirkt auf seine Entwickelung, ebenso wie auf die der Pseudodiphtheriebacillen, hemmend und giftig. Auf beiden Seiten ist eine geringe Indolbildung zu konstatieren und eine gewisse vorübergehende Säurebildung in den Kulturen, wenn ihnen Traubenzucker zu Gebote steht, aber niemals Gasbildung; endlich aber immerhin Alkalibildung. Pigment wird vom z-Bacillus auch gelegentlich gebildet. Ziemliche Widerstandsfähigkeit gegen Kälte, weniger gegen Austrocknung ist beiden Arten typisch. Die Pseudodiphtheriebacillen sind fast immer avirulent, der z-Bacillus nur ausnahmsweise, in jedem Falle geht seine Virulenz bei Ueberimpfungen schnell verloren.

Wir halten also seine Verwandtschaft mit der Gruppe der Pseudodiphtheriebacillen für höchstwahrscheinlich erwiesen.

* * *

Nicht unerwähnt an dieser Stelle möchten wir die Tatsache lassen, daß der Keuchhusten sowie auch die Diphtherie eine Anzahl ähnlicher Charaktere besitzen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Beide Infektionskrankheiten sind kontagiös, und zwar meistens direkt durch Tröpfcheninfektion, lokalisiert, und stellen keine Septikämien, sondern Toxämien dar, indem ihre respektive Symptomatologie den im Blute kreisenden Giftstoffen zuzuschreiben ist.

Beide sind durch ihre Erscheinungen seitens des Nervensystems (krankhafte Hustenanfälle — postdiphtherische Lähmungen) charakterisiert, befallen meistens die Kinder, welche jedoch für gewöhnlich gegen eine Wiedererkrankung dadurch immunisiert werden.

Wenn zufällig Komplikationen vonseiten des Respirationsapparates auftreten (Bronchopneumonieen etc.), so sind die betreffenden Bacillen in den Krankheitsherden nachweisbar, daneben jedoch auch andere, deren Zutritt und Wirksamkeit durch die ersteren ermöglicht worden ist, indem diese den Boden dazu vorbereitet haben.

Paris, Dezember 1909.

Nachdruck verboten.

Flore intestinale des rats blancs au régime ordinaire et au régime carné.

[Travail du Laboratoire de M^r le Prof. Metchnikoff à l'Institut Pasteur de Paris.]

Par le Dr. **F. De Gasperi.**

Nous nous sommes proposé d'étudier les modifications de la flore intestinale des rats lorsqu'on les fait passer de leur régime ordinaire au régime carné: Le premier point était d'établir la formule de leur flore intestinale normale.

Nous nous sommes servis pour nos isolements, de la méthode de Veillon et nous avons eu soin d'étudier, autant qu'il nous a été possible, les propriétés biochimiques de toutes les espèces isolées. Nous avons aussi cherché à établir quelles étaient les espèces prédominantes. Nous nous sommes servi toujours du même milieu en ensemençant un même nombre de tubes avec des quantités de matière fécale autant que possible égales.

Ces recherches ont pour but d'apporter une modeste contribution aux études actuellement en cours sur la flore intestinale; elles ont été entreprises sur le conseil et la direction de M^r le Prof. Metchnikoff. Nous le prions de vouloir bien agréer l'expression de notre plus vive reconnaissance.

* * *

La flore intestinale des rats au régime ordinaire, c'est-à-dire alimentés avec des grains de blé et du pain, est assez simple; elle est typique et constante; elle est relativement facile à étudier.

Les crottes des animaux ont toujours une réaction neutre, sont de forme ovalaire, un peu allongées, de couleur jaunâtre, assez consistantes, avec une odeur spéciale désagréable.

L'examen microscopique de ces selles nous montre, par ordre de fréquence, en très grand nombre le B. bifidus de Tissier; à côté de cet anaérobie strict, mais en moins grand nombre, un anaérobie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

facultatif, le B. coli, et un coccobacille à extrémités effilées, en forme de navette, isolé ou groupé par paires, décoloré par la méthode de Gram, animé dans les milieux liquides de mouvements onduleux, anaérobie strict lui aussi, le Coccobacillus praeacutus de Tissier.

Puis un autre coccobacille prenant le Gram, polymorphe, anaérobie facultatif, mais moins abondant que le précédant, l'enterocoque de Thiercelin.

Nous devons ici remarquer que nos résultats à propos du B. coli ne concordent pas avec ceux de Jungano[1], qui chez le rat au régime ordinaire n'aurait jamais isolé cette bactérie.

En même temps que les espèces signalées, on peut voir de très petits cocci, décolorés par la méthode de Gram, formant des amas dans les préparations; et quelques rares bacilles minces, à bouts carrés, prenant le Gram. Les isolements nous montrent que la première espèce est le Staphylococcus parvulus de Veillon et Zuber, la seconde le B. acidophilus de Moro.

Enfin aux espèces déjà citées, nous devons ajouter un bacille prenant le Gram, d'abord d'une façon uniforme, à extrémités légèrement effilées, qui au bout de quelques repiquages se montre coloré par le Gram d'une façon irrégulière et caractéristique: Tantôt ce sont les pôles seuls qui se colorent, tantôt tout le bâtonnet, le centre excepté; tantôt la coloration se fait sous forme de granulations; c'est le bacille granuleux de Jungano.

En outre, quoique nous les ayons rencontrés peu de fois, un coccobacille ne prenant pas le Gram, très polymorphe, mobile, anaérobie facultatif, le Proteus vulgaris de Hauser; en outre un autre anaérobie facultatif, un micrococque prenant le Gram, assez petit, se présentant dans les selles sous la forme de diplocoque à grains régulièrement arrondis, quelquefois allongés. Dans certains cas, on aperçoit nettement, en certains endroits de la préparation des chaînettes de quatre à dix éléments au plus; c'est le streptocoque d'Hirsch et Libbmann.

Nous avons enfin, dans quelques examens microscopiques des selles, rencontré de très rares spores, qui dans les cultures ont donné des échantillons de B. Welchii.

Enfin, comme espèces tout à fait accessoires, nous avons isolé un bacille allongé, coloré par la méthode de Gram, de la taille du bacille diphtérique, à bouts arrondis tantôt droit, tantôt légèrement courbé, présentant quelquefois sur un de ses pôles un renflement, le bacille diphtéroïde de Jungano; et un autre bacille polymorphe, qui, dans les cultures âgées de 4—6 jours, prend une forme filamenteuse, rappelant les caractères morphologiques et chimiques du gros bacille filamenteux du même auteur.

Ainsi chez le rat au régime ordinaire, nos méthodes d'isolement peuvent nous donner jusqu'à 12 espèces différentes; 7 anaérobies stricts et 5 facultatifs, composant une flore intestinale moins complexe qu'elle ne le paraît à première vue, parce qu'elle est en somme constituée surtout par ces trois espèces prédominantes: Le B. bifidus, le B. coli et le Coccobacillus praeacutus.

1) Jungano, Sur la flore anaérobie du rat. (Compt. rend. soc. de biol. 1910. p. 112.)

Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Il existe donc, chez le rat au régime ordinaire une flore intestinale composée par le B. bifidus, le B. coli, le Coccobacillus praeacutus et accessoirement par l'enterocoque, le Staphylococcus parvulus, le B. acidophilus, le B. granuleux. Moins nombreux sont le Proteus vulgaris, le streptocoque intestinal, le B. Welchii; occasionnel le bacille diphtéroïde et le gros bacille filamenteux.

* * *

Le régime carné auquel nous avons soumis nos rats a consisté d'abord en foie cru de bœuf, ensuite en viande cuite (muscle de cheval haché) sans addition d'eau. Le régime a été prolongé pendant deux mois et demi.

Les rats resistaient moins longtemps avec le foie cru. Lorsque les rats au régime carné sont devenus très malades, il suffit pour les rétablir d'ajouter à la viande crue de l'eau et du pain.

Chez les rats habitués peu à peu au régime carné, la flore intestinale présente des modifications profondes. Dès le cinquième jour du régime, environ, les anaérobies facultatifs, le B. coli, le streptocoque intestinal, le Proteus vulgaris, le B. acidophilus se multiplient rapidement et deviennent plus nombreux, tandis que le B. bifidus, diminue d'une façon notable.

Par contre d'autres anaérobies stricts, le B. Welchii ou perfringens et le Coccobacillus praeacutus, deviennent prépondérants. D'autre part on assiste à la diminution progressive et finalement à la disparition complète de certaines espèces que nous avons qualifiées d'accessoires de la flore intestinale du rat nourri avec de la graine et du pain, tel que le bacille granuleux, le Staphylococcus parvulus, le gros bacille filamenteux, le bacille diphtéroïde.

Après un certain temps de régime exclusivement carné, les selles deviennent plus abondantes, moins consistantes, prennent une couleur brune ou verdâtre; la flore se modifie encore comme il suit, en s'enrichissant de nouvelles espèces: Ce ne sont que des bactéries surajoutées, des microbes de passage; anaérobies protéolytiques mixtes, tel que le B. sporogenes de Metchnikoff; et anaérobies facultatifs, de courts batonnêts à extrémités presque carrées, le plus souvent unis par paires, prenant le Gram, quelquefois sporulés, le B. mesentericus vulgatus de Flügge.

Un de nos rats au régime carné exclusif est mort après un mois environ; dans le sang du cœur prélevé aseptiquement à l'autopsie, nous n'avons pas trouvé du bacille paratyphique, contrairement à l'opinion de Mühlens, Dahm et Fürst[1]), que les souris blanches auxquelles on donne à manger des viandes de bonne qualité, crues ou fumées, périssent dans la proportion de 50 p. 100 par infection due au paratyphique B.

Dans notre cas nous avons rencontré du colibacille.

De son côté Holt[2]), à qui ces faits ont paru assez surprenants pour mériter de nouvelles recherches, a obtenu des résultats contraires à ceux observés par Mühlens, Dahm et Fürst.

Nous venons donc de voir que déjà à l'examen direct la flore paraît modifiée; à côté des gros bacilles sporulés, colorés par la méthode de Gram, on trouve de petits bacilles et des coccobacilles, certains à

1) Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 48. 1909. p. 1—29.
2) Holt, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 49. p. 611.

Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

extrémités effilées, dont la plupart ne gardent pas la coloration de Gram. Les espèces prédominantes que nous avons isolées chez le rat au régime carné, sont le B. coli, le B. Welchii, le Coccobacillus praeacutus, le B. sporogenes. Moins nombreux le B. bifidus, moins encore le B. mesentericus vulgatus, l'enterocoque, le streptocoque intestinal, le Proteus vulgaris, le B. acidophilus.

Le bacille granuleux, le gros bacille filamenteux et le bacille diphtéroïde de la flore des rats nourris exclusivement avec du grain, ont complètement disparu.

Nous voyons ainsi comment l'aspect bactérien des selles a varié avec l'alimentation; comment il y a toujours des espèces préponderantes, particulières à une alimentation exclusivement végétarienne ou exclusivement carnée.

Paris, Octobre 1910.

Nachdruck verboten.

Studien über die im Darm der Stubenfliege, Musca domestica, vorkommenden protozoären Gebilde.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Militärlazarettes zu Paramaribo (Surinam) (Direktor Oberstabsarzt Dr. E. A. Koch).]

Von **P. C. Flu,** Stabsarzt der Niederl. Ostind. Armee.

Mit 2 Tafeln.

Das Studium der Krankheit erregenden Bluttrypanosomen in den Därmen der sie übertragenden Blutsauger lenkte die Aufmerksamkeit auch auf solche Flagellaten, die mit den Trypanosomen verwandt sind und die im Darmkanale der sich mit Pflanzensäften ernährenden Artgenossen jener Blutsauger schmarotzen.

v. Prowazek zog u. a. die in den Därmen der Stubenfliege, Musca domestica, und der in Sarcophaga haemorrhoidalis lebenden Individuen in den Kreis seiner Flagellatenuntersuchungen.

Er beschreibt aus dem Darm dieser Fliegen die schon früher von Burnett entdeckten sog. Herpetomonas-Arten, die nach v. Prowazek durch den Besitz einer doppelten Geißel, eines kompliziert gebauten kinetischen Kernapparates und durch eine verwickelte Lebensgeschichte charakterisiert sind.

Die Beschreibung, die v. Prowazek von diesen Flagellaten gibt, ist kurz folgende:

Herpetomonas muscae domesticae besitzt zwei Kerne, einen Hauptkern und einen Blepharoplasten. Die beiden Geißeln sind durch eine Art Membran aneinander gekittet. Der für die Beurteilung äußerst wichtige Geißelapparat besteht

a) aus den schon erwähnten Geißeln,
b) aus einem Diplosom und
c) aus zwei Rhizoplasten.

Der Blepharoplast ist länglich, seine Längsachse verläuft parallel der Längsrichtung des Tieres. Der Hauptkern liegt ungefähr in der Mitte des Tieres. Die Teilung ist eine Längsteilung, die geschlechtlichen Vorgänge sind äußerst kompliziert.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:38 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es findet statt:

a) Eine Kopulation von Isogameten. Nach sehr verwickelten Veränderungen am Haupt- und Geißelkern usw. werden schließlich Cysten gebildet, die mit den Faeces ausgeschieden werden.

b) Ein Eindringen von geschlechtlich differenzierten Formen in die Ovarien, die daselbst einer Autogamie unterliegen und, in viele Teilstücke zerfallend, zur Infektion der Fliegenbrut führen können.

c) Auch können die indifferenten Individuen in Schleimcysten verwandelt werden und, mit dem Kote ausgeschieden, die Infektion verbreiten.

Patton hat sich dann später auf Grund seiner Untersuchungen bei Musca domestica und Herpetomonas donovani und lygaei gegen diese v. Prowazekschen Beobachtungen ausgesprochen.

Nach diesem Autor hat Herpetomonas nur eine Geißel, die Formen mit zwei Geißeln sind nichts weiter als in Teilung begriffene indifferente Formen. Vom Bau des Geißelapparates erwähnt er nicht viel. Weiter braucht man nach ihm zur Erklärung der Infektionsverbreitung die komplizierten Vorgänge überhaupt nicht. Er beobachtete sie jedenfalls nicht, denn er konnte nur feststellen, daß nach einer gewissen Dauer des Flagellatenlebens die mit Geißeln versehenen Formen die Geißeln abwerfen und sich zu sog. „post flagellate states" abrunden. Diese „post flagellate states" gleichen den Kala-Azar-Parasiten und werden gelegentlich mit dem Kote abgetrieben. Fliegen, die solchen mit „post flagellate states" behafteten Kot verschlingen, bekommen diese „post flagellate states" in den Magen, wo sie sich direkt oder nach Teilung in „pre flagellate states" umwandeln, woraus dann später neue Flagellaten entstehen.

E. Berliner beschreibt aus dem Darm der Nepa cinerea L. einen von Léger entdeckten und beschriebenen Parasiten, Herpetomonas jaculum. Auch dieser Flagellat besitzt nach Berliner nur eine Geißel. Da v. Prowazek als Hauptmerkmal der Gattung Herpetomonas den Besitz eines verdoppelten Geißelapparates festgestellt hat, gibt Berliner diesem Parasiten den Namen Leptomonas jaculum. Seiner Ansicht nach hat Patton bei seinen Untersuchungen gar nicht ein Herpetomonas, sondern ein Leptomonas studiert, eine Ansicht, zu der ich nach meinen Untersuchungen auch gelangt bin.

H. Werner hatte schon früher im Darm der Stubenfliege einen eingeißeligen Parasiten beschrieben, den er von Herpetomonas trennt und mit dem Namen Crithidia muscae domesticae belegt. Er fand die Parasiten einmal auch im Kote einer Fliege.

Die morphologischen Angaben v. Prowazeks sind auch noch von A. Lingard und E. Jennings bestätigt worden.

Vor kurzem hat nun noch Rosenbusch gelegentlich seiner Untersuchungen im Centralblatt für Bakt. die v. Prowazekschen und Wernerschen Beobachtungen bestätigen können.

v. Prowazek hat in einer Arbeit „Kritische Bemerkungen zum Trypanosomenproblem" sich gegen die Pattonschen und andere Anfälle verteidigt und Patton bewiesen, daß er kein Herpetomonas, sondern ein Crithidium untersucht hat, während auf der anderen Seite Patton in einer Reihe von Arbeiten seine ursprüngliche Meinung aufrecht hält.

Die große Zahl von Fliegen, die hier immer mit Leichtigkeit zu fangen sind, und die Vermutung, daß vielleicht in tropischen Ländern

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

(stellte doch Patton seine Untersuchungen in Madras an) die Verhältnisse anders als in Europa sein könnten, veranlaßte mich, die im folgenden beschriebenen Untersuchungen anzustellen. Nach einer Untersuchungsdauer von mehr als einem Jahre bin ich zu der Ueberzeugung gekommen, daß im Darme der hiesigen Fliegen dreierlei Protozoenarten vorkommen, und zwar:

1) Leptomonas muscae domesticae,
2) Herpetomonas muscae domesticae,
3) eine Schizogregarina, der ich den Namen Octosporea muscae domesticae n. sp. geben möchte.

Bei der Namengebung der Flagellaten folgte ich dem v. Prowazekschen Schema, wonach zu Herpetomonas zu rechnen sind alle Flagellaten aus dem Darm von Arthropoden, die charakterisiert sind durch den Besitz von zwei Geißeln, Basalkörperchen und Rhizoplasten.

Leptomonas ist charakterisiert durch einen vorderständigen Blepharoplasten und nur eine freie Geißel ohne undulierende Membran.

Crithidia hat den Blepharoplasten immer vor dem Kern. Von ihm geht ein Randfaden aus, der von dem sich stetig verjüngenden Periplasten und Protoplasma begleitet wird.

Material und Technik.

Zur Untersuchung gelangten etwa tausend Fliegen, die während der ganzen Untersuchung an derselben Stelle gesammelt wurden.

Die Sammelstelle lag in der Nähe einer Küche auf einem Platze, wo die Abfälle gesammelt werden, die den Fliegen das ganze Jahr hindurch überflüssige Nahrung und passende Brutplätze liefern.

Beim Fangen benutzte ich ein Netz nach der Art der Netze, die man gewöhnlich zum Schmetterlingsfang gebraucht. Die Fliegen wurden dann, soweit sie nicht zur sofortigen Untersuchung gelangten, in Käfige gebracht, die aus einem Brette, worüber kuppelförmig Moskitogaze angebracht war, bestanden. In diese Käfige legte ich Nahrung, bestehend aus Bananenstückchen, die infolge der schnell auftretenden Pilzwucherungen täglich gewechselt werden mußten. Brauchte man die Fürsorge, die Käfige mit den Fliegen an einem kühlen, mit Wasserdampf gesättigten, nicht allzu hellen Orte aufzustellen, so konnte man die Fliegen 3 bis 4 Wochen lang am Leben erhalten. Man mußte dann aber dafür sorgen, in die Käfige mit Zuckerlösung durchtränkte Watte zu legen.

Brachte man Bananenmehl, das mit steriler Erde gemischt und etwas angefeuchtet war, in die Käfige, so legten die Fliegen in diese Masse ihre Eier ab, wodurch man später Larven, Puppen und, aus diesen, selbst gezogene Fliegen bekommen konnte, womit dann Infektionsversuche anzustellen waren.

Um den Darmkanal zu präparieren, entfernte ich Füße und Flügel und legte die Tiere in 0,5-proz. NaCl-Lösung. Bei Fliegen, die sich mit Zuckerwasser vollgesogen hatten, brauchte man den Zusatz von NaCl-Lösung nicht, da man durch die bei der Präparation abfließende Körperflüssigkeit genügende Flüssigkeit bekam.

Alsdann trennte ich das Abdomen vom Thorax durch einen Schnitt, fixierte das hinterste Abdominalende mit der Nadel und streifte durch sanftes Drücken die Därme aus der Abdominalhülle heraus.

Der Darminhalt wurde dann auf einem sauberen Objektglas ausgestrichen, nach der Methode Plimmer-Bradfords fixiert und nach Giemsa gefärbt.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Plimmer-Bradfordsche Methode, womit man, wenn es nicht auf genaue Kernstudien, sondern nur auf morphologische Eigentümlichkeiten ankommt, sehr ausgezeichnete Resultate erzielen kann, besteht bekanntlich darin, daß man die noch feuchten Ausstriche der Einwirkung von Osmiumdämpfen aussetzt nnd sie, sobald die Schicht zu trocknen anfängt, in absoluten Alkohol überführt, worin man sie etwa 20 Minuten oder länger lassen kann. Danach führt man das Präparat durch die Alkoholreihe in Aqua destillata, das Spuren von Kaliumpermanganat enthält. Wenn das Präparat jetzt wieder ausgewaschen wird, kann man es beliebig färben. Meistens wandte ich die Giemsa-Färbung an, Plimmer und Bradford lassen ihre Präparate nach dem Färben nach Romanowsky trocknen. Wiewohl man nach dieser Art des Trocknens noch wunderbar hübsche Bilder bekommen kann, ist es doch besser, die Ausstriche bis zum Einschluß in Kanadabalsam feucht zu behandeln. Sehr leicht erreicht man dies, wenn man nach der Giemsa-Färbung die Präparate nach der Vorschrift von Giemsa durch eine Mischung von Aceton und Alkohol absolutus (1. Aceton = 10, Alkohol = 90, 2. Aceton = 30, Alkohol = 70, 3. Aceton = 70, Alkohol = 30) in Aceton pur. und Xylol führt, wonach die Präparate in Kanadabalsam oder noch besser in eingedicktem Zedernholzöl eingeschlossen werden können. Auch feuchte, mit Sublimatalkohol fixierte und nach der Rosenbuschschen Modifikation der Breinlschen Hämatoxylinfärbung gefärbte Ausstriche gelangten zur Untersuchung, boten aber gegenüber den nach Plimmer-Bradford erhaltenen keine wesentlichen Vorteile an.

Für die Schnitte, die sehr fein sein mußten, präparierte ich erst sehr vorsichtig in Fliegenkörperflüssigkeit die Därme heraus und fixierte sie dann in Sublimatalkohol. Nach Jodbehandlung und Passieren der Alkoholreihe kamen sie dann in 1-proz. Celloidinlösung und nach 24-stündigem Verweilen hierin in 3-proz. Celloidinlösung. Nach weiteren 24 Stunden kamen die Därme zur Aufhellung in Zedernholzöl und nachher in flüssiges Paraffin (Schmelzpunkt 55° C) während einer Viertel bis zu einer halben Stunde und waren nach dem Gerinnen des Paraffins zum Schneiden fertig. Die Färbung geschah immer mit Hämatoxylin nach Delafield (Christopher Stephenson).

Die Infektionsziffern waren, je nach den Jahreszeiten, in denen die Untersuchung stattfand, sehr verschieden. Wie in den nassen Jahreszeiten die Menge der Fliegen überhaupt (wie die der meisten anderen Insekten) eine viel größere war, als in den trockenen Jahreszeiten, so wechselte auch die Zahl der infizierten Fliegen mit der Jahreszeit, so daß man in den Regenzeiten viel mehr infizierte Fliegen fand als in den trockenen Jahreszeiten.

Während z. B. in den nassen Jahreszeiten 20 bis 30 Proz. der untersuchten Fliegen Flagellaten in den Därmen haben konnten, fand man während der Trockenzeit nur 8 bis 10 Proz. infiziert. Dies ist erklärlich, da in den trockenen Jahreszeiten die Infektionsaussichten sehr viel geringer sind als in den nassen.

Wie sich aus meinen Untersuchungen ergab, wird die Infektion vornehmlich verbreitet durch die mit den flüssigen oder halbflüssigen Kotmassen abgetriebenen lebenden Flagellaten. In der Trockenzeit nun trocknen meistens direkt nach der Entleerung die Kotmassen ein, wodurch die Flagellaten absterben. Die Verbreitung findet nun hauptsächlich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

durch Cysten statt, was schwieriger ist, da die Zahl der Cysten niemals eine große ist.

Von den Gregarinen, die sich ausschließlich durch Cysten weiterverbreiten, konnte ich eine ähnliche Fluktuation der Infektionsziffern mit dem Wechsel der Jahreszeiten nicht konstatieren.

Die Menge der in infizierten Fliegen anzutreffenden Flagellaten war ebenfalls eine sehr wechselnde. Einige Male traf ich Fliegen an, bei denen fast der ganze Mittel- und Enddarm von Flagellaten wimmelte. Diese waren mit dem Geißelende am Epithel der Därme befestigt und bildeten durch die parallel aneinander gereihten Geißeln ein schönes Bild. Dann wieder fand ich andere Fliegen, bei denen ich nach langem Suchen auf 10 bis 20 Flagellaten stieß.

Mischinfektionen von Herpetomonas, Leptomonas oder Herpetomonas, Octosporea und Leptomonas-Octosporea, sowie Reininfektionen einer dieser drei Protozoen kamen vor.

Immer aber war ich imstande, diese drei Protozoen mit Bestimmtheit voneinander zu unterscheiden. Besonders waren Herpetomonas und Leptomonas durch äußere Gestalt, sowie durch bestimmte Färbungseigentümlichkeiten und durch den Bau des Geißelapparates sehr leicht voneinander zu trennen.

Krankheitserscheinungen scheinen die Flagellaten bei den Fliegen nicht zu verursachen.

Die Gregarinen können, wenn sie massenhaft vorkommen, eine große Zahl der Darmepithelia zerstören und hierdurch den Tod der Fliegen herbeiführen. (Siehe Kapitel: Krankhafte Erscheinungen an den Zellen).

Herpetomonas muscae domesticae.

Etwa bei 8 Proz. der untersuchten Fliegen konnte dieser Flagellat gefunden werden.

Das vollentwickelte Tier hat eine Länge von ungefähr 30 bis 50 μ. Es hat die Form einer schmalen langen Lanzette. Die Geißel ist sehr lang, bis zu zwei Mal die Länge des Tieres.

Bei der Bewegung, die genau so, wie v. Prowazek beschrieben hat, stattfindet, wird gewöhnlich der Körper gerade (gestreckt) gehalten. Wenn aber die Bewegung nach vorn gehindert wird, verliert das Tier die gestreckte Haltung und krümmt sich, während sich auch das Hinterende zusammenzieht, wodurch man bei schneller Fixierung Bilder bekommt, die auf eine amöboide Beweglichkeit hinweisen (Fig. 3).

Im mittleren Drittel des Tieres, etwas dem vorderen Ende genähert, befindet sich der Kern. Er ist bläschenförmig, auf einem sehr feinen, engmaschigen Gerüstwerk ist das Chromatin fein verteilt. Im Inneren, meistens in der Mitte des Kernes, sieht man das Karyosom. Auch ringförmige Anordnung von Chromosomen um ein in der Mitte gelegenes, oft hantelförmig geteiltes Karyosom kam zur Beobachtung; eine Anordnung, die mit der Teilung des Hauptkernes zusammenhängt.

Die Hauptkerne nehmen bei der Giemsa-Färbung die rote Farbe sehr intensiv auf, während die Hauptkerne der bei den Fliegen vorkommenden Leptomonaden in der Fähigkeit, die Farbe aufzunehmen, sehr hinter denen der Herpetomonaden zurückstehen. Bei Leptomonas sieht man oft nur einen sehr leicht rosarot gefärbten Schatten des Hauptkernes und erst bei sehr intensiver Färbung gelingt die gute Darstellung.

Ganz charakteristisch ist der Bau des Geißelapparates.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Genau so wie v. Prowazek beschreibt, liegt im Vorderende des Tieres der Blepharoplast. Er ist oval, seine Längsachse verläuft derjenigen des Tieres parallel. Durch eine sehr schmale Plasmazone vom Blepharoplasten getrennt, entspringen die beiden Rhizoplasten. Zwischen diesen Rhizoplasten nimmt das Plasma die blaue Farbe nicht an, bleibt vielmehr farblos. Es befindet sich hier offenbar eine Vakuole, deren Pulsation v. Prowazek beim lebenden Tiere beobachtet hat.

Vom Rhizoplasten entspringen die beiden Geißeln. Es ist mir nur einmal bei sehr starker Vergrößerung (p. m. 2200fach) gelungen, die von v. Prowazek beschriebenen Basalkörperchen wahrzunehmen.

Die beiden Geißeln, die sehr viel länger und dünner als diejenigen des Leptomonas sind, werden durch eine sich nach Giemsa rosa färbende Substanz aneinander gekittet.

Im Plasma des Tieres findet man oft sehr fein verteilte, sich nach Giemsa rot färbende Körnchen. Die Teilung ist eine Längsteilung, wobei die Teilung des Hauptkernes der der Blepharoplasten (selten vorkommende Teilungsart) vorausgehen kann oder umgekehrt.

Patton behauptet, die Zweigeißeligkeit sei nur der Ausdruck einer Geißelteilung und faßt alle zweigeißeligen Herpetomonas-Arten als sich in Teilung befindliche Individuen auf. Man kann aber bei jeder infizierten Fliege sehen, daß alle Individuen zwei Geißeln haben. Auch abgesehen davon, daß es schwer fällt, anzunehmen, daß alle sich in einem gegebenen Augenblicke im Fliegendarm befindenden Individuen in Teilung begriffen sein sollten, ist es mir nicht gelungen, das Spleißen einer Geißel in zwei Teile zu beobachten. Vielmehr habe ich wahrnehmen können, daß sich die zweite Geißel nach der Teilung des Blepharoplasten aus diesem herausbildete. In Fig. 5 findet man eine sich teilende Form, bei der die Tochterindividuen, noch teilweise miteinander verbunden, 4 Geißeln zeigen.

Die Zweigeißeligkeit zeigen weiter auch Individuen, die sich sicher nicht im Zustande der Teilung befinden (Fig. 9 und 10). Es sind anscheinend degenerierende Formen, da in Fig. 9 vom Hauptkern nichts mehr zu sehen und das Plasma beinahe verschwunden ist und das Tier eine rötliche Farbe angenommen hat (Giemsa). In Fig. 10 hat das Tier sich abgerundet, vom Blepharoplasten ist nichts mehr übrig, nur in der Mitte findet man noch zwei Ringe als Reste des Hauptkernes.

Ein Di- oder Trimorphismus konnte nicht nachgewiesen werden. Wohl wurden einige Male Formen beobachtet, die sich von den übrigen durch ein größeres Volumen und eine gedrungenere Gestalt auszeichneten, doch fand man zwischen diesen Formen und denjenigen mit sich teilenden Kernen alle Stufen, so daß man sie mit viel mehr Recht als sich zur Teilung anschickende, als weibliche hätte bezeichnen können.

Andere Formen dagegen fand man nur sehr selten. Diese waren nur beweglich oder zeigten nur sehr geringe Beweglichkeit. Sie waren kürzer und dicker als die sich bewegenden. Ihr Plasma war mit das Licht stark brechenden Granulationen gefüllt und umhüllt von einem bereits beim frischen Präparat deutlich wahrnehmbaren Periplast. An beiden Enden lief das sich nach den Polen hin verjüngende Plasma in eine Art Stachel aus, der ganz vom Periplast gebildet wurde. Mit diesem Stachel heftet sich das Tier am Darmepithel fest und dann fängt es an sich abzurunden. Der Körper wird immer runder und nimmt schließlich eine keulenartige Gestalt an. Wenn die Zusammenziehung noch weiter fortgeht, wird die Gestalt wie in Fig. 13—15 oder ganz rund, wie

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in Fig. 11. Sie sind dann zu sogenannten Cysten geworden, die, am Darmepithel keine Haftstelle mehr findend, mit den Faeces nach außen gelangen und so zur Verbreitung der Infektion von Fliege zu Fliege beitragen. In frischen oder mit Kochsalzlösung flüssig gemachten Fliegenfaeces zeigen sich diese Cysten wie scharf umrissene, unbewegliche, runde oder ovale Körperchen von 8—10 μ Diameter. Der Periblast, womit die Cysten umgeben sind, erscheint wie eine das Licht doppelt brechende Linie sehr deutlich.

Auf noch andere Art kann aber die Verbreitung der Infektion vor sich gehen. Untersucht man die noch flüssigen Faeces stark infizierter Fliegen, dann findet man hierin sich mehr oder weniger lebhaft bewegende Flagellaten. Es leuchtet ein, daß Fliegen, die mit den Saugrüsseln die flagellatenhaltigen Fäkalmassen berühren, der Infektion nicht entgehen können.

Leptomonas muscae domesticae.

Diese Flagellaten sind von den vorigen sehr verschieden, sowohl in Größe und Gestalt als auch im Bau der Kerne, Blepharoplasten und Geißelapparate.

Man findet sie teils für sich allein, teils in Mischinfektion mit den Herpetomonaden.

Werner hat, wie im Anfang erwähnt, diese Flagellaten zuerst gesehen und beschrieben.

Schon im frischen Präparat fällt die Unterscheidung von Herpetomonas leicht, da Leptomonas kleiner ist und am vorderen (Geißel-) Ende eine kolbenförmige Anschwellung zeigt. Die Tiere bewegen sich nicht so schnell wie Herpetomonas und verraten eine sehr große Neigung zur Agglomeration.

Die Größe von Leptomonas, gemessen am fixierten und gefärbten Präparat, ist 25—30 μ in der Länge, 3—4 μ in der Breite, während dieselben Maße bei Herpetomonas 50 μ und 6 μ betragen.

Die Hauptkerne von Leptomonas nehmen bei der Giemsa-Färbung den Kernfarbstoff schlecht auf, so daß sie sich oft wie sehr leicht gefärbte Schatten ansehen.

Sehr abweichend von Herpetomonas ist der Bau des Geißelapparates. Im Gegensatz zum komplizierten Bau des Herpetomonas-Geißelapparates findet man bei Leptomonas einen im vorderen Ende befindlichen rundlichen Blepharoplasten. Von ihm entspringt die Geißel, die niemals geteilt und viel kürzer als die Länge des Tieres ist und die sehr viel unbiegsamer scheint als die lange, sich in zierliche Bogen legende Geißel des Herpetomonas.

Die Geißel zeigt am freien Ende nicht selten eine Verdickung des Chromatins (Fig. 25).

Einige Male kann es vorkommen, daß die Geißel direkt vom Periplast zu entspringen scheint, wodurch dann, wie Fig. 17, 18 und 22 zeigen, Cercomonas-artige Formen entstehen. Es sind teilweise (Fig. 29) sich zur Ruhe vorbereitende Formen, welche die Geißel abwerfen, teils muß man sie als Kunstprodukte auffassen, entstanden durch das Ausstreichen der Präparate. Man beobachtet dann einige Male, daß die Geißel sich der Länge nach in mehrere Fädchen zerteilen kann, woraus man dann auch schließen konnte, daß die Geißel (nach den Ansichten Schaudinns) nicht aus einem einheitlichen Faden gebildet,

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

sondern durch das Zusammenschmelzen der Fasern einer Zentralspindel entstanden ist (Fig. 21, 26, 27).

In einigen Exemplaren kann man vom Blepharoplasten einen Chromatinfaden zum Hauptkern verlaufen sehen (Fig. 23). Einen ähnlichen Faden sieht man auch in anderen Exemplaren zu einer im hinteren Ende des Tieres sich befindenden Chromatinmasse verlaufen, wie in Fig. 24 und 28. Man bekommt dann oft Formen, die (wie in Fig. 28) den Trypanosomen ganz ähnlich gebaut sind, eine Erscheinung, worauf unlängst Patton aufmerksam gemacht hat.

Die Hauptkerne weichen im Bau von sonstigen Flagellatenkernen nicht ab, sie liegen ungefähr in der Mitte des Tieres, etwas dem vorderen Drittel genähert. Das Plasma hat einen grobvakuolären Bau und ist oft mit sich nach Giemsa rot färbenden Granulationen angefüllt.

Die Teilung, die in der Länge des Tieres erfolgt, weicht in nichts von derjenigen ab, die auch bei anderen Flagellaten beobachtet worden ist. Jede der Tochterindividuen, auch wenn sie noch lange nach der Teilung miteinander verbunden bleiben, hat nur eine Geißel.

Es kann auch vorkommen, daß Blepharoblast und Geißelteilung bereits abgelaufen sind, während die Teilung des Hauptkernes und des Plasmas noch immer auf sich warten läßt (Fig. 19). Niemals aber bekommt man durch diese abnormen Teilungen Bilder, die auch noch im entferntesten an Herpetomonas erinnern. So sind die beiden Geißeln niemals durch eine Kittsubstanz miteinander verbunden und oft haben sie eine ungleiche Länge.

Wenn die Ernährungsbedingungen der Flagellaten ungünstig werden oder unter anderen mir noch nicht recht deutlichen Bedingungen, werfen die Flagellaten unter Zusammenziehung und Verdichtung ihres Plasmas ihre Geißeln ab. Sie nehmen dann Gregarinengestalt an, besitzen aber keinen dornartigen Auswuchs des Periplastes. Sie runden sich immer mehr und mehr ab und nehmen schließlich Kala-azar-Form an. Der Blepharoplast kann unterdessen behalten oder verloren gegangen sein. Diese Kala-azar-Formen warten auf einen günstigen Augenblick, der gegeben ist, wenn die ihr Entstehen verursachenden Momente ausgeschaltet werden, um Flagellaten aus sich hervorgehen zu lassen. Während ihrer Ruhe können sie sich aneinanderlegen und agglomerieren.

Das Wiederhervorbringen von Flagellaten wird eingeleitet durch eine Teilung des Hauptkernes und, wenn dieser vorhanden ist, auch des Blepharoplasten. Sonst werden aus den Hauptkernen neue Blepharoplasten gebildet.

Es kann vorkommen, daß die Plasmateilung mit den Kernteilungen keinen gleichen Schritt hält, wodurch rosettenartige Formen (Fig. 28 und 29) entstehen.

Die neugebildeten Flagellaten sind noch kurz und dick wie in Fig. 37 und 39, der Blepharoplast befindet sich im Hinterende oder dicht neben dem Hauptkern. Allmählich wandert der erstere in das vordere Ende des Tieres, das sich gleichzeitig in die Länge streckt. Ist der Blepharoplast hier angelangt, so hat das Tier seine normale Gestalt und seinen sonstigen Bau erreicht.

Wenn die das Wachstum zu Flagellaten hemmenden Momente nicht ausgeschaltet werden, gehen Zusammenziehung sowohl als Verdichtung des Plasmas weiter, es lagern sich auf der Oberfläche der zusammengezogenen Formen sich nach Giemsa rot färbende Körnchen ab, und schließlich bekommt man Cysten, wie sie schon früher von v. Prowa-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zek und von mir bei Crithidia melophagia beschrieben worden sind. Diese werden bei Leptomonas muscae domesticae mit dem Kote ausgeschieden und dienen der Verbreitung der Infektion.

Ein anderer Modus der Encystierung besteht hierin, daß die Geißel nicht abgeworfen wird, der Blepharoplast wandert ins Hinterende des Tieres, der Hauptkern löst sich auf und verschwindet schließlich ganz. Mit der Zusammenziehung des Plasmas hält eine Einrollung der Geißel gleichen Schritt, und endlich erscheinen Formen wie Fig. 48, 50, 57. Das Plasma dieser Formen nimmt in solchen Fällen wohl durch den dicken Periplast eine rötliche Farbe an.

Rosenbusch hat im Centralblatt für Bakteriologie etc. eine Beschreibung dieser Encystierungsformen gegeben. Er baut eine Theorie zur Erklärung der Entstehungsweise dieser Formen auf, die am besten im Original nachzulesen ist.

Schon lange vor Rosenbusch hat E. Pfeiffer (1905) ähnliche Encystierungsformen, wie die in den Entwickelungskreis der Crithidia melophagia gehörigen, beschrieben. Er gibt von diesen Formen mikrophotographische Abbildungen und sehr gute Beschreibungen. Pfeiffer sieht diese Formen für Ruheformen an, woraus sich später Flagellaten entwickeln. Es hat ferner den Anschein, daß diese Formen nicht fortwährend, sondern nur unter bestimmten Bedingungen gebildet werden können. Bei meinen Nachuntersuchungen der Melophagia-Crithidien nämlich habe ich diese Formen nicht wahrnehmen können und auch bei Musca domestica war es nicht Regel, diese Entwickelungsstadien der Geißeln zu beobachten.

Man findet die Einrollungsformen hauptsächlich im Rectum, wo sie sich mit dem zugespitzten früheren Geißelende an die Darmepithelzellen angeheftet haben oder zwischen die Epithelzellen eingedrungen sind.

Auch im Kote beobachtet man die Einrollungsstadien und Formen wie in Fig. 46, 53—55, die auch gelegentlich im Kote gefunden werden, sind aus ihnen hervorgegangen.

Wie Formen, wie in Fig. 40 und 52 abgebildet, zu erklären sind, ist mir nicht ganz klar, man könnte vielleicht an degenerierende Stadien denken.

Ebenso wie bei Herpetomonas findet man im frischen, noch flüssigen Fliegenkote sich lebhaft bewegende Flagellaten, durch die auch auf demselben Wege, wie bei Herpetomonas beschrieben wurde, eine Infektion erfolgen kann.

Das zu den Schizogregarinen gehörende Sporozoon

Octosporea muscae domesticae.

Die in dieser Arbeit publizierten Beobachtungen wurden auch vorgenommen in der Absicht, die Richtigkeit der v. Prowazekschen Beobachtungen, als sollten im Entwickelungskreise der Herpetomonas muscae domesticae abgerundete, sich wie Sporozoen teilende Stadien vorkommen, auch für die einheimische Musca domestica zu beweisen.

Wirklich meinte ich denn auch anfangs, seine Beobachtungen, die sich darauf bezogen, beweisen zu können, allein das weitere Studium dieser Stadien befestigte mehr und mehr die Ueberzeugung, daß sich wenigstens die Herpetomonaden unserer einheimischen Fliegen abweichend verhielten, da es sich herausstellte, daß die abgerundeten und sich wie Sporozoen teilenden Stadien, die zu meiner Beobachtung kamen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zum Entwickelungskreis einer Gregarina, der Octosporea muscae domesticae, gehörten.

Im folgenden gebe ich eine kurze Lebensgeschichte dieser Organismen. Auf Vollständigkeit darf diese Beschreibung indessen keinen Anspruch erheben, da mir durch die Kleinheit des Objektes die geschlechtlichen Vorgänge entgangen sind.

Untersucht man den Kot einer großen Anzahl Fliegen, so findet man neben den im vorigen Abschnitt beschriebenen Flagellatencysten Bakterien, sproßpilzartige Gebilde (Fig. 65—68), Kristalle und Faecesreste, sichelförmige Körperchen von p. m. 8 μ Länge. Diese Körperchen findet man auch in Kotmassen, die wochenlang der Austrocknung ausgesetzt gewesen sind. Sie haben dann auch noch nach dieser Frist ihre normale Konfiguration und Beweglichkeit nicht eingebüßt. Diese große Resistenz gegen schädliche Einflüsse verdanken sie dem Besitze einer das Licht stark brechenden Kapsel. Bei der Giemsa-Färbung und speziell, wenn man deren Färbekraft durch Zusatz von Kalium carbonicum erhöht, kann man diese Kapseln als sich rot färbende ziemlich dicke Membranen darstellen.

Die Bewegungen dieser sichelförmigen Gebilde sind niemals ausgiebige, sie bestehen nur in einem langsamen Hin- und Herbewegen, in einem Rotieren um die Längsachse in sehr langsamem Tempo und in leichten Krümmungen des Körpers, wobei die beiden Pole sich einander etwas nähern.

Man findet zweierlei Arten sichelförmiger Körperchen, welche wir der Kürze halber jetzt schon als Cysten bezeichnen wollen, und zwar solche mit hellem Plasma und oft deutlich wahrnehmbarem Kerne und dann wieder andere, deren Plasma dichter gebaut ist und bei denen die vielen Granulationen den Kern ganz verdecken.

Man könnte diese Formen vielleicht als männliche und weibliche bezeichnen, meine Beobachtungen jedoch setzen mich nicht instand, die Richtigkeit dieser Annahme zu beweisen.

Durch den Rüssel dringen diese Sporen durch Pharynx und Oesophagus in den Magen der Fliege, und am Endstück des Magens, vielfach erst im Rectum, und dringen auf eine von mir nicht beobachtete Weise in die Darmepithelzellen. Sie runden sich nach dem Eindringen ab. Schon im Magen hatten sie die Periplasthülle verloren und jetzt führen die nackten Protoplasmaklümpchen sehr leichte amöboide Bewegungen aus. Die ganze Entwickelung hindurch behalten diese abgerundeten Stadien diese amöboide Beweglichkeit.

Beim Färben dieser Stadien nach Giemsa (feucht behandelte und fixierte Präparate) nimmt das Plasma, das vakuolär gebaut ist, eine blaue Farbe an. Im Zentrum oder mehr oder weniger der Peripherie genähert befindet sich der Kern. Dieser Kern zeigt sein Chromatin auf einem achromatischen Netzwerke zerteilt. Im Zentrum findet man bei guter Färbung ein Karyosom, das sich durch dunklere Färbung auszeichnet.

Das sich in der Epithelzelle befindende Tier wächst jetzt sehr schnell und hat während seines Wachstums eine runde Form. Wenn der Umfang etwa 10 μ Diameter beträgt, fängt der Kern sich zu teilen an. Es gibt aber auch Individuen, bei denen die Kernteilung keinen gleichen Schritt mit der Plasmateilung hält, wodurch man Bilder bekommt, wie man sie oft bei den Parasiten des Tropenfiebers beobachtet, wo man sie als eine Art Pädogenese deutet.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Kernteilung findet nach der für Coccidien und Gregarinen typischen Art statt. Der Kern kann sich in 8 bis zu 30 Teile zerlegen. Jedes der Teilstücke umgibt sich mit einer Plasmapartie und der Parasit fällt unter Zurücklassung eines Restkörpers in ebensoviele Teilstücke, als die Anzahl der Kerne betrug, auseinander (s. Tafel).

Die aus dem Schizonten entstandenen Individuen dringen in das Protoplasma der primitiven Wirtszelle ein oder, was gewiß mehr vorkommt, in das der benachbarten Epithelzellen.

Die Schizonten können zweierlei Arten Merozoiten hervorrufen, und zwar solche mit hyalinem, sich hellblau färbendem Plasma und solche, deren Plasma sich dunkelblau färbt und bei denen die Kerne kompakt sind.

Die Merozoiten, die hellblau färbendes Plasma haben, teilen sich nach dem Eindringen in die Epithelzelle auf die oben beschriebene Art, diejenigen mit dunklem Plasma wachsen langsam weiter, zeigen keine amöboide Beweglichkeit und erreichen eine Größe von 6 und 8 μ Diameter. Sie haben während ihres ganzen Wachstums eine kugelrunde Gestalt. Schon lange, ehe die normale Größe erreicht ist, hat der kompakte Kern sich zu teilen angefangen, so daß der Kern sich, wenn der größte Umfang erreicht ist, in 8 Stücke zerlegt hat. Jedes dieser Teilstücke streckt sich in die Länge und umgibt sich mit Plasma. Schließlich entstehen 8 sichelförmige Gebilde, die sich mit einem starken Periplast umgeben und in einer Art Membran eingeschlossen bleiben (Fig. 97). Man findet in den Därmen einiger Fliegen viele Dutzende dieser Sporenhalter. Durch das Bersten der Epithelzellen kommen diese Cysten in die Darmhöhle und mit dem Kote nach außen. Die in den Sporenhaltern enthaltenen Cysten gelangen in Freiheit und dienen der Weiterverbreitung der Infektion.

Jetzt sind wir wieder am Ausgangspunkt unserer Beschreibung angelangt und ist, wiewohl mit Lücken, der Entwickelungskreis geschlossen.

Die geschlechtlichen Prozesse habe ich nicht beobachten können, so daß ich nicht angeben kann, ob eine Syzygienbildung oder eine Befruchtung von Makro- durch Mikrogameten stattfindet. Wohl aber fand ich oft Formen, bei denen sich das Chromatin des Kernes in Chromidien auflöste und sehr fein verteilt im Plasma vorhanden war (Fig. 69—71). Es macht den Eindruck, daß aus diesen Chromidien sich später ein neuer Kern herausbilden kann. Unzweideutige Bilder habe ich indessen nicht bekommen können.

Es kann bei der Bildung der Merozoiten vorkommen, daß die Kerne nicht die normale Form erreichen, sondern sehr klein und kompakt bleiben (Fig. 73—76).

Wie diese Formen zu deuten sind, ist mir nicht recht klar.

Untersucht man die Ovarien und Eier von Fliegen, die mit Octosporea infiziert sind, so findet man im Dotter der Eier Entwickelungsstadien der Octosporea. Die weiteren Schicksale dieser Stadien konnten nicht verfolgt werden, immerhin bleibt die Möglichkeit bestehen, daß eine germinative Uebertragung der Octosporea stattfindet.

Während der Parasitismus der beiden Flagellaten für das Leben der Fliegen ohne große Bedeutung bleibt, können die Octosporeae Krankheit und Tod der Fliege verursachen. Die von ihnen befallenen Zellen zeigen sowohl im Plasma als auch im Kerne Veränderungen. Das Plasma wird

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

aufgezehrt, zeigt bald einen vakuolären Bau und nimmt die Farbstoffe des Plasmas nicht intensiv auf, während sich in seiner Substanz mit Kernfarbstoffen gefärbte Niederschläge bilden. Bei starker Infektion der Zellen beobachtet man an den Kernen Veränderungen, die sich wie Pyknose ansehen.

Diese Veränderungen am Plasma und Kern haben den Tod der Zelle zur Folge, und es ist klar, daß der Fliege der Verlust einer großen Zahl ihrer Darmepithelzellen nicht gleichgültig sein kann.

Schließlich mögen noch folgende Versuchsanordnungen Erwähnung finden.

Bringt man in einen Käfig, dessen Konstruktion oben beschrieben ist, Fliegen und stellt man in diesen Käfigen zwei schief gelagerte reine Glasplatten auf, dann beschmutzen die Fliegen sehr bald die Platten mit ihrem Kote.

Sie halten sich mit Vorliebe auf den Platten auf, und man kann wahrnehmen, wie die auf den Platten herumkriechenden Tiere die noch frischen sowohl als auch die schon eingetrockneten Fäkalien fortwährend mit ihren Rüsseln berühren. Diese Versuchsanordnung erleichtert die Infektion mit den in den Fäkalien vorkommenden Gebilden sehr. Tatsächlich kann man denn auch sehen, daß, während beim Anfang des Experimentes der Infektionsgrad der Fliegen in den Käfigen 8 Proz. beträgt, nach 8—10 Tagen diese bereits einen Infektionsgrad von 80 und 90 Proz. aufweisen.

Um zu beweisen, daß diese Vermehrung des Infektionsgrades eine wirkliche und nicht etwa eine scheinbare war, verursacht durch ein Wiederaufleben von etwa im Fliegendarme vor dem Anfang des Experimentes vorhandenen Ruheformen, stellte ich folgenden Versuch an.

In eine weithalsige Flasche von etwa 100 ccm Inhalt brachte ich zu reichlicher Nahrung, bestehend aus Bananen und Watten, die mit Zuckerwasser getränkt waren, eine Fliege. Die Flaschenöffnung wurde dann mit Moskitogaze geschlossen. Etwa 100 Fliegen wurden in 100 verschiedenen Flaschen auf diese Art 14 Tage lang in einem mückenfrei abgeschlossenen Raume gehalten. Der Infektionsgrad betrug sowohl vor als nach dem Versuche 8 Proz.

Die Därme von etwa 100 Fliegen, die im Laboratorium aus Flagellatenlarven gezogen waren, zeigten keine Infektion mit Protozoen.

Versuche von Patton im Bulletin de la Société de Pathologie exotique. T. 111. No. 4 publiziert, beweisen überzeugend, daß eine germinative Uebertragung der Flagellaten nicht oder doch sehr selten vorkommt.

Schlußfolgerungen.

1) Die Stubenfliege, *Musca domestica*, ist in Paramaribo infiziert
   a) mit *Herpetomonas muscae domesticae*,
   b) mit *Leptomonas muscae domesticae*, und
   c) mit *Octosporea muscae domesticae*.
2) Die Uebertragung von Fliege zu Fliege geschieht
   a) bei *Herpetomonas* durch in dem Kote vorkommende Cysten und durch sich in den Faeces befindliche Flagellaten,
   b) bei *Leptomonas* durch Cysten, durch Geißeleinrollungs-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

formen und durch in den Faeces vorkommende Leptomonaden und

c) bei Octosporea durch sichelförmige Sporen, die sich ebenfalls im Kote befinden, und vielleicht auch germinativ.

3) Im Entwickelungskreise des Herpetomonas konnten keine abgerundeten, sich wie Sporozoen teilende, Stadien nachgewiesen werden.

Paramaribo, 4. August 1910.

Literatur.

Berliner, E., Flagellatenstudien. (Arch. f. Protistenk. Bd. 15. p. 297—325.)

Christopher, Stephens, The practical study of Malaria etc.

Flu, P. C., Ueber die Flagellaten im Darme von Melophagus ovinus. (Arch. f. Protistenk. Bd. 12. 1908. p. 147—152.)

Giemsa, G., Ueber die Färbung von Feuchtpräparaten mit meiner Azur-Eosinmethode. (Dtsche med. Wochenschr. 1909. No. 40.)

—, Zur Färbung von Feuchtpräparatenschnitten mit der Azur-Eosinmethode. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910. p. 489—490.)

Léger, L., Sur un nouveau flagellé parasite des tabanides. (Compt. rend. Soc. Biol. T. LVII. p. 613—615.)

—, Sur quelques cercomonadines nouvelles ou peu connus parasites des l'intestin des insects. (Arch. f. Protistenk. Bd. 2. 1903. H. 1.)

Patton, W. S., Experimental infection of the Madras Bazaar Fly, „Musca nebulo Fabr." with Herpetomonas muscae domesticae (Burnett). (Bull. Société de Pathol. exot. T. 3. 1910. p. 264—273.)

—, The life-cycle of a species of Crithidia parasitic in the intestinal tracts of Tabanus hilarius and Tabanus sp. (Arch. f. Protistenk. Bd. 15. p. 333—362.)

—, The life-cycle of a species of Crithidia parasitic in the intesinal tracts of Gerris fossarum Fabr. (Arch. f. Protistenk. Bd. 12. 1908. p. 131—146.)

—, The parasite of Kala-azar and allied organisms. A paper read before the Society of Tropical Medicine and Hygiene on Jan. 15th 1909.

—, Herpetomonas lygaei. (Arch. f. Protistenk. Bd. 13. 1908. p. 1—18.)

—, Inoculation of dogs with the parasite of Kala-azar (Herpetomonas [Leishmania] donovani) with some remarks on the genus Herpetomonas. (Parasitology. Vol. 8. 1908. p. 311—313.)

—, A critical review of our present knowledge of the Haemoflagellates aud allied forms. (Parasitology. Vol. 88. 1909. p. 91—143.)

— and Strickland, C. A., Critical review of the relation of bloodsucking invertebrates to the life-cycle of the Trypanosomes of Vertebrates etc. (Parasitology. Vol. 8. 1908. p. 322—346.)

Pfeiffer, E., Ueber trypanosomenähnliche Flagellaten im Darme von Melophagus ovinus. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 50. p. 324—329.)

Plimmer & Bradford, Centralbl. f. Bakteriol. 1907. 26. Okt.

v. Prowazek, S., Kritische Bemerkungen zum Trypanosomenproblem. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13. 1909. p. 301—308.)

—, Die Entwickelung von Herpetomonas, einem mit dem Trypanosomen verwandten Flagellaten. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 20. p. 440—452.)

Rodenwaldt, E., Trypanosoma Lewisi in Haematopinus spinulosus. (Centralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. 52. 1909. p. 30—42.)

Rosenbusch, F., Trypanosomenstudien. (Arch. f. Protistenk. Bd. 15. p. 263—293.)

Schaudinn, F., Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaeta. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 20. 1904. p. 387—439.)

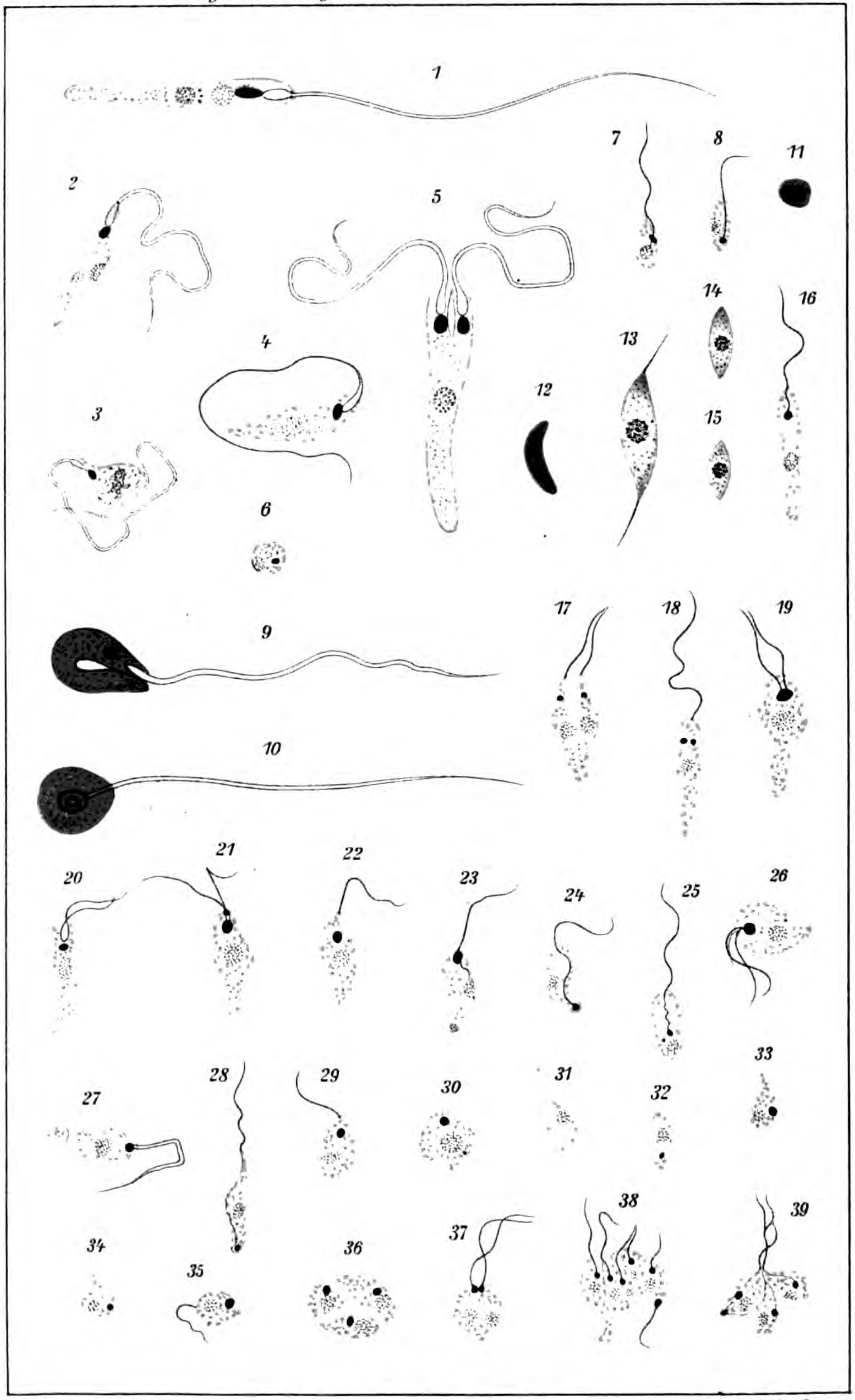
Wasielewski, D., Untersuchungen über den Bau, die Entwickelung und über die pathogene Bedeutung der Coccidien. 1904.

Werner, H., Ueber eine eingeißelige Flagellatenform im Darm der Stubenfliege. (Arch. f. Protistenk. Bd. 13. 1908. p. 19—22.)

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

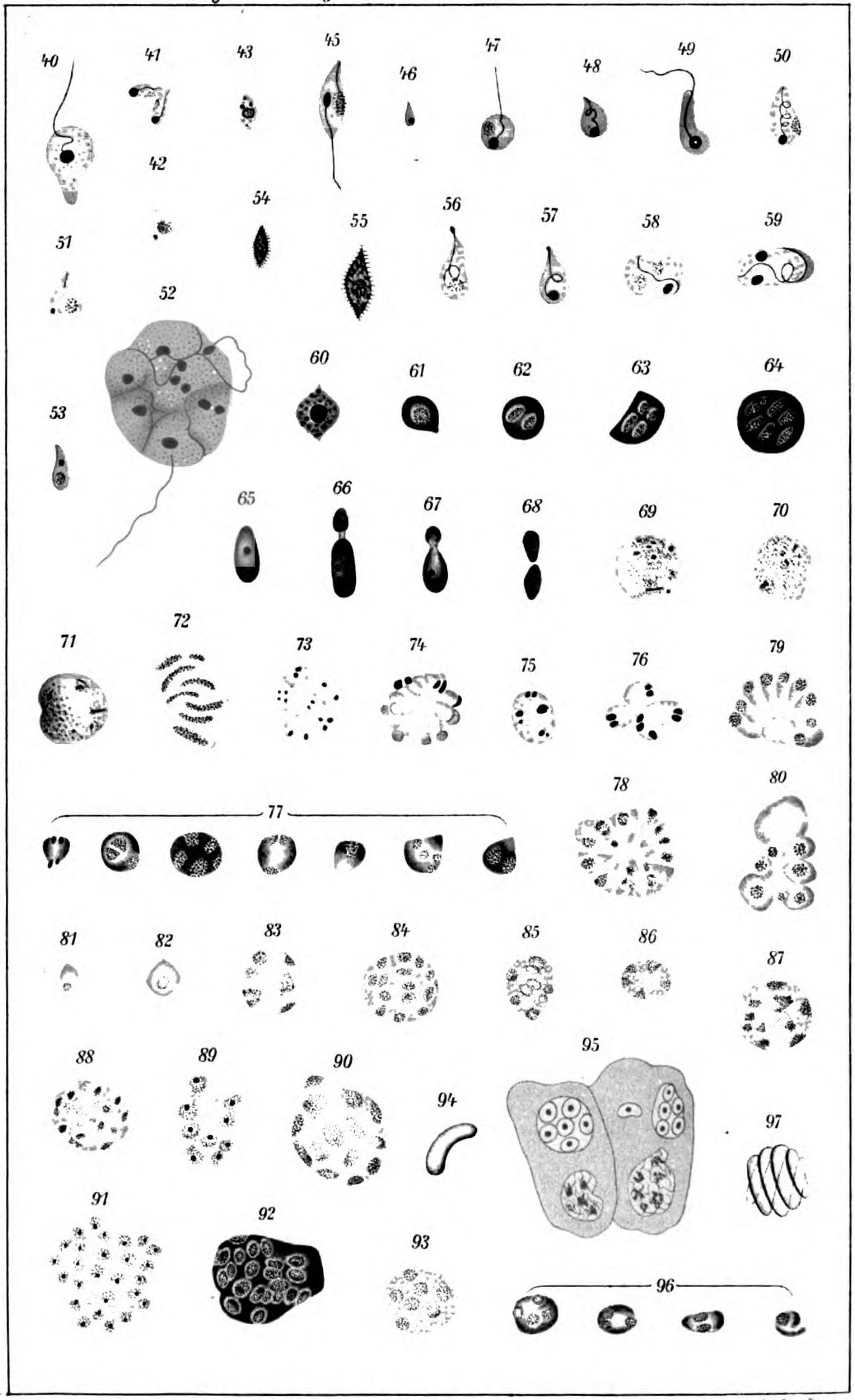
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN



Verlag von Gustav Fischer in Jena. P. Weise, Lith., Jena.

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN



Verlag von Gustav Fischer in Jena.
P. Weise, Lith., Jena

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tafelerklärung.

Tafel I.

Fig. 1. Herpetomonas, vollentwickeltes Tier mit Rhizoplasten, Basalkörnchen und doppelten Geißeln.
Fig. 2. Teilungsstadium.
Fig. 3. Amöboide Beweglichkeit des Tieres.
Fig. 4. Form kurz vor der Teilung.
Fig. 9—10. Degenerierende Formen.
Fig. 6—8. Sich zur Ruhe anschickende Stadien.
Fig. 11—12. Cysten.
Fig. 13—15. Gregarinenformen.
Fig. 16. Leptomonas, typisches, vollentwickeltes Tier.
Fig. 17. Teilungsform, Blepharoplast nicht mit der Geißel verbunden (Kunstprodukt?).
Fig. 18—19. Verschiedene Teilungsstadien der Geißel.
Fig. 20—21, 26—27. Zersplitterung der Geißel.
Fig. 22. Leptomonasform.
Fig. 23. Tier, wo der Blepharoplast durch einen Chromatinfaden mit dem Hauptkern verbunden ist. Im Hinterende des Tieres eine Chromatinmasse.
Fig. 24—25, 28. Trypanosomähnliche Formen.
Fig. 29—35. Sich zur Ruhe anschickende Formen und Kala-Azarstadien.
Fig. 36. Agglomeration von Kala-Azarformen.
Fig. 37. Kala-Azarform, woraus sich später wieder Flagellaten bilden.
Fig. 38. Rosettenbildung.
Fig. 39. Agglomeration von sich eben aus Kala-Azarformen herausbildenden Flagellaten.

Tafel II.

Fig. 40 u. 52. Degenerierende Formen.
Fig. 42 u. 43. Schleimcysten.
Fig. 45—57. Geißeleinrollungsstadien.
Fig. 41. Ruheformen mit dem spitzen Ende ans Darmepithel geheftet.
Fig. 58—59. Formen, die ich im Vordermagen fand und höchstwahrscheinlich aus den Geißeleinrollungsstadien hervorgegangen sind.
Fig. 65—68. Sproßpilzartige Gebilde.
Fig. 69—71. Chromidienstadium des Kernes.
Fig. 60—64 u. 72. Entwicklungsgang der sichelförmigen Cystenkeime. Man sieht das dunkle Plasma, in der Mitte den dunklen Kern, der sich später in acht Stücke zerlegt. In Fig. 64 hat jedes dieser Teilstücke sich mit einer sichelförmigen Plasmapartie umgeben. In Fig. 72 sieht man, wie diese Keime auseinanderfallen.
Fig. 73—76. Formen, wo sich die Kerne rudimentär verhalten.
Fig. 77—92. Stadien aus der Entwicklung von Octosporea muscae domesticae.
Fig. 94. Sichelförmige Spore von Octosporea.
Fig. 97. Cyste mit 8 sichelförmigen Sporen.
Fig. 95. Mit Octosporea infizierte Darmepithelzellen.

Nachdruck verboten.

Die Infektionswege und natürliche Immunität bei Spirochätosen.

[Aus dem bakteriologischen Institut der Universität in Budapest (Direktor: Prof. H. Preisz).]

Von Dr. **Ludwig Gózony**, Assistenten.

Auf seiner Forschungsreise im Inneren Afrikas wurde Livingstone von den Eingeborenen auf eine Krankheit aufmerksam gemacht, die durch den Stich von Zecken verursacht wird. Dutton und Todd haben gezeigt, daß die Zecken nur die Verbreiter dieser Krankheit sind,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

indem sie mit dem Blute des kranken Individuums den Krankheitserreger des Rückfallfiebers einsaugen und durch den Stich auf gesunde Individuen einimpfen. Dort, wo es solche Zecken gibt, sind sie in der Tat die hauptsächlichsten Verbreiter dieser Krankheit. Anderwärts aber treten auch andere Insekten als Verbreiter auf.

Tictin und Karliński glaubten, den Verbreiter der europäischen Febris recurrens in der Acanthia lectularia (Wanze) entdeckt zu haben, was auch die Experimente Nuttalls an Mäusen zu bestätigen scheinen, während die Infizierungsversuche mit Wanzen von Breinl, Kinghorn und Todd sämtlich ein negatives Resultat hatten.

Ein Insekt, welches erwiesenerweise das Rückfallsfieber überträgt, ist die Laus. Einerseits wurde durch Sergent und Foley in Algier, sowie durch Machie in Bombay das Vorhandensein der Spirochäten in Läusen erwiesen, anderseits wurde dies durch die Experimente Manteufels an Mäusen klargestellt.

Die Pediculi spielen möglicherweise auch bei anderen Spirochätenerkrankungen und so denn auch bei der Verbreitung der Lues eine Rolle; aus geschwürigen Primärsklerosen oder aus nässenden Papeln und Kondylomen das Spirochäten enthaltende Material einsaugend, infizieren sie gesunde Individuen und werden die Vermittler jener luetischen Erkrankungen, wo der Kranke, mit der Roseola behaftet, beim Arzt erscheint, die Anamnese keinen Aufschluß über die Pforte der Infektion bietet und auch die sorgfältigste klinische Untersuchung dieselbe nicht festzustellen vermag.

Die Gelegenheit zur Weiterverbreitung der Spirochätenerkrankungen wird durch den Beischlaf, die geschlechtliche Berührung, gegeben. Allerdings werden diese Krankheiten auch auf dem Wege der außergeschlechtlichen Berührung weiter verbreitet. Daß die geschlechtliche Berührung bei der Weiterverbreitung der protozoären Erkrankungen eine Rolle spielt, wurde schon lange angenommen, es fehlte aber ihre experimentelle Bestätigung. Die Umstände, unter welchen wir das Experiment ausführen können, lassen es möglich erscheinen, daß die Infektion außer dem Beischlafe auch auf anderem Wege stattfinden könne. Die Recurrensspirochäte kommt nur im Blute vor, und um im Wege der Berührung infizieren zu können, muß sie auf irgendeine Weise an die Oberfläche des kranken Organismus gelangen; sowie sie aber an der Oberfläche erscheint, so kann die Infektion auch auf andere Art erfolgen (per os, perkutan etc.).

Um festzustellen, ob die Schleimhäute der Geschlechtsorgane für die Spirochaeta Duttoni Pforten der Infektion abgeben, träufelte ich in die Vagina einer Ratte spirochätenhaltiges Blut[1]), fixierte das Tier für einige Zeit und verschloß sodann die Vagina mit Kollodiumwatte, damit sich das Tier nicht per os infiziere oder Insekten zu Vermittlern der Infektion werden. Ich untersuchte jeden 2. Tag das Blut und konnte bis zum 12. Tage keine Spirochäten darin entdecken; am 12. Tage fand ich auf je einem Gesichtsfelde etwa 2—3 Spirochäten im Blute der Ratte. 1 Tag später verschwinden die Spirochäten wieder. Man sieht daher, daß die Schleimhäute der Geschlechtsorgane Pforten der Infektion sein können, und was Manteufel bezüglich der Trypanosomen annimmt, das ist bei den Spirochäten vielleicht noch mehr der Fall, nämlich daß

1) Die Versuche habe ich mit der vom Institute des Prof. Paltauf in Wien bezogenen Spirochaeta recurrens (Dutton) durchgeführt.

Generated on 2019-09-14 19:39 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

es eine Vorbedingung der Infizierung vermittelst Kontaktes sei, daß die Trypanosomen an die freie Oberfläche und dadurch auf die Schleimhäute des gesunden Individuums gelangen. Dies ist beim Coitus auf zweierlei Art möglich: Erstens durch das Sekret der accessorischen Drüsen und zweitens dadurch, daß während des Coitus eine die Blutbahn eröffnende Verletzung entsteht, wodurch die Spirochäten gleichfalls an die Oberfläche gelangen. Als dritte Möglichkeit möchte ich noch hinzufügen, daß, falls der Coitus während der Menstruation oder nicht lange nachher vor sich geht, die Infektion durch das Spirochäten enthaltende Menstruationsblut vermittelt wird; denn daß beim Rückfallfieber das Menstruationsblut Spirochäten enthält, wurde durch die Versuche Brumpts an Affen (Macacus) erwiesen. Es ist daher zur Infektion nicht notwendig, daß die Schleimhaut des gesunden Individuums verletzt sei, sondern vielmehr die des Kranken.

Die Infektion kann bei Lues auch ohne Vorhandensein einer Schleimhautveränderung seitens des Kranken stattfinden. Wir wissen aus den Untersuchungen Hoffmanns, daß das Vorhandensein der Spirochaeta pallida im Blute Syphilitischer auch dann erweisbar ist, wenn klinisch gar keine Symptome vorhanden sind. In solchen Fällen kann die Verletzung des kranken Individuums zur Infizierung des gesunden führen.

Bei der geschlechtlichen Berührung können jedoch nicht nur die Schleimhäute der Geschlechtsorgane die Pforten der Infektion sein.

Bezüglich der Spirochaeta recurrens hat Manteufel bewiesen, daß sie auch durch die intakte Haut infiziert. Auch Bohne gelang es, Mäuse auf perkutanem Wege zu infizieren.

Die Ergebnisse dieser Versuche haben eine große Bedeutung, weil, wenn sie nicht die Folge methodischer Fehler sind und sie für richtig anzunehmen sind, man diesen Umstand bei dem Schutze gegen Spirochätosen in Betracht nehmen muß. Wegen der großen Wichtigkeit dieser Versuche habe ich mich entschlossen, diese zu wiederholen.

Ich träufelte auf die Rückenhaut einer aufgespannten Maus (No. 1) und einer anderen (No. 2), nachdem ich am Rücken derselben das Haar vorsichtig kurz geschoren hatte, Spirochäten reichlich enthaltendes Blut und verschmierte es mit Watte. Nach $^1/_2$ Stunde, als das Blut angetrocknet war, überzog ich es mit Kollodium.

Im Blute dieser Tiere waren bis ans Ende der Beobachtung keine Spirochäten zu finden, und als ich dann nachforschte, ob die Mäuse nicht etwa durch eine heimliche Infektion immun geworden seien, ergab sich 28 Tage nach der perkutanen Infizierung, daß beide Mäuse subkutan infizierbar waren.

In einer anderen Serie infizierte ich 4 graue Mäuse subkutan. Ich hielt mich genau an die Technik Manteufels. Nach Kurzscheren der Haare tropfte ich spirochätenhaltiges Blut auf die Rückenhaut, zerrieb es sanft mit einem Gummifingerüberzug, ließ es antrocknen und überzog es sodann mit Kollodium.

3) Graue Maus, am 5. Febr. die Haare am Rücken kurz geschoren, mit einem Gummifinger 5 Tropfen spirochätenhaltiges Blut aufgetragen. 7. Febr. Blutuntersuchung auf Spirochäten negativ; 9. Febr. sehr wenig Spirochäten im Blute; 11. Febr. Blutuntersuchung negativ. Die Maus blieb am Leben.

4) Graue Maus, 5. Febr. ebenso behandelt wie 3. 7. und 9. Febr. Blutuntersuchung negativ; 11. Febr. sehr wenig Spirochäten im Blute. 16. Febr. Maus verendet, Milz sehr groß.

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

5) Graue Maus, 5. Febr. ebenso infiziert. 7., 9. und 11. Febr. Blutuntersuchung negativ. 23. Febr. verendet, die Milz ist groß.

6) Graue Maus, 5. Febr. ebenso behandelt. 7. und 9. Febr. Blutuntersuchung negativ; 11. Febr. im Blute wenige Spirochäten. Die Maus bleibt am Leben.

Die ersten 2 Mäuse (1, 2), wo das Blut nicht eingerieben wurde, wurden nicht infiziert. Es scheint daher, daß die Spirochäten durch ihre aktive Bewegung die Hornschicht nicht zu durchdringen vermögen; es scheint dazu eine Auflockerung der Hornschicht notwendig zu sein. Die Einwirkung mit dem Gummifinger war so sanft und kurzdauernd, daß sie eine mechanische Verletzung kaum hervorrufen konnte. Die perkutane Infektion muß daher für möglich gehalten werden, obgleich man mikroskopische Verletzungen der Haut nicht ausschließen kann. Aber entspricht das nicht den natürlichen Verhältnissen?

Für die Spirochaeta recurrens ist auch die Conjunctiva passierbar. Die diesbezüglichen Untersuchungen Manteufels sind alle positiv.

Mir ist es nur bei Mäusen gelungen, von der Conjunctiva aus zu infizieren, bei Ratten dagegen nicht. Möglich, daß mein Recurrens-Stamm für Ratten nicht virulent genug gewesen.

Auch durch den Verdauungskanal hindurch können Versuchstiere mit der Spirochaeta recurrens infiziert werden. Man kann mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Nahrungskanal nicht verletzt zu sein braucht; jedoch mit voller Bestimmtheit läßt sich dies bei den nagenden Mäusen und Ratten kaum behaupten.

Ich habe die Tiere meist durch Fütterung folgendermaßen infiziert: Ein Gehilfe hielt mit der einen Hand den Schwanz, mit der anderen das Nackenfell der Maus; wurde letztere Stelle ein wenig gedrückt, so öffnete die Maus das Maul. Mit einer Pinzette gab ich nun dem Tier Stückchen von verschiedenen Organen einer an Recurrens verendeten Maus ein.

7) Graue Maus verzehrte am 12. Dez. Milz; am 20. Dez. zeigten sich in ihrem Blute zahlreiche Spirochäten; am 21. Dez. dagegen keine. Die Maus blieb am Leben.

8) Graue Maus fraß am 12. Dez. das Herz, von derselben Maus stammend. Blutuntersuchung negativ. Die Maus bleibt am Leben.

9) Graue Maus fraß am 12. Dez. Leber und Blutgerinnsel; am 20. Dez. im Blut viel Spirochäten. Nachmittag verendete die Maus, ihre Milz war sehr groß.

10) Graue Maus am 12. Dez. mit Leber gefüttert. Blutuntersuchung negativ. Die Maus lebt.

11) Weiße Ratte am 14. Dez. mit Mäuseleber und Milz gefüttert; am 22. Dez. im Blute wenige Spirochäten. Am 28. Jan. ließ ich sie verbluten, ihr Serum agglutinierte in Verdünnung 1:50.

12) Graue Maus fraß am 28. Dez. von der Milz einer mit Spirochaeta recurrens infizierten Maus; am 5. Jan. viele Spirochäten im Blute. Die Maus lebt.

13) Weiße Maus hat am 28. Dez. von derselben Milz gefressen; am 5. Jan. viele Spirochäten im Blute. Am 15. Jan. verendet, Milz sehr groß.

14) Graue Maus am 13. Jan. mit Milz gefüttert; 16. Jan. wenige Spirochäten im Blute. 20. Jan. verendet die Maus, Milz sehr groß.

15) Graue Maus am 20. Jan. mit Milz gefüttert; im Blute viele Spirochäten.

16) Graue Maus am 5. Jan. Milz gefressen. 13. Febr. verendet, Milz sehr groß. Komplementbindung positiv.

17) Ratte 7. März spirochätenhaltige Milz gefressen; Blutuntersuchung bis 21. März negativ. 24. März Blut abgezapft. Am Blute ausgeführte Wassermannsche Reaktion positiv.

Aus den mitgeteilten Versuchen ist ersichtlich, daß empfängliche Tiere durch den Nahrungskanal infizierbar sind. Auffallend ist es, daß bei der Infizierung auf diesem Wege die Spirochäten viel später im Blute nachweisbar sind; es scheint, daß der Weg, auf dem sie in das

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Blut gelangen, mehr Zeit erfordert, und daß überhaupt nur wenige von den in großer Anzahl eingeführten Spirochäten in den Organismus gelangen. Dies wird durch die meist mild verlaufende Infektion (7, 8, 10, 11, 12), andererseits durch den Umstand erwiesen, daß bei der Einführung eines solchen Organes, welches nur wenige Spirochäten enthält (Leber), die Infektion entweder überhaupt nicht erfolgt oder aber so geringen Grades ist, daß der Nachweis von Spirochäten im Blute nicht gelingt und nur durch die ausgeführte Komplementbindungsmethode konstatiert werden kann, daß das Versuchstier eine Infektion durchgemacht hat[1]).

Im bisherigen haben wir die Wege verfolgt, auf welchen die Spirochäte in den Organismus gelangen kann. Wir wollen nun sehen, wie sich der Organismus dagegen verteidigt.

II.

Die durch die Spirochaeta recurrens verursachte Erkrankung charakterisiert sich dadurch, daß 3—8 Tage nach der Infektion starkes Kopfweh, Schmerzen in den Extremitäten, Erbrechen, Darmsymptome bei den Kranken auftreten; die Temperatur erhöht sich plötzlich innerhalb 1—2 Stunden über 39° C, verbleibt mit geringen Remissionen des Morgens 2—5 Tage auf dieser Höhe und fällt dann unter die Normale (ohne Schweiß). Dieser fieberhafte Zustand kehrt eventuell 3—4mal zurück, aber der größere Teil der Kranken erholt sich.

Schon das Aufhören des ersten Fieberanfalles ist eine Folge eines Selbstschutzes seitens des Organismus, dessen Resultat die Abtötung des größten Teiles der Spirochäten ist. Nach den mit der europäischen Spirochaeta ausgeführten Untersuchungen Metschnikoffs spielt bei der Abtötung der Spirochäten hauptsächlich die Phagocytose eine Rolle. Man wendet gegen ihn ein, daß man phagocytierte Recurrensspirochäten kaum gefunden hat. Selbst wenn man experimentell in der Bauchhöhle der Ratte ein Exsudat erzeugt. Nach Levaditi ist es zwar richtig, daß Phagocytose kaum vorzufinden ist, die geringe Phagocytose führt aber zur Immunität. Die infolge der Phagocytose getöteten Spirochäten dienen als Antigen und führen zur Bildung der Ambozeptoren, welche sodann die Spirochäten abtöten. Einige von ihnen jedoch sind widerstandskräftig und die Vermehrung dieser ist die Ursache der Rückkehr des Fiebers.

Manteufel infizierte, die natürliche Ansteckung nachahmend, Mäuse mit einer kleinen Quantität Spirochäten, wodurch auch die Erkrankung dem menschlichen Rückfallfieber ähnlich war. In diesen Fällen gelang es auch, in der anfallsfreien Zeit die Spirochäten nachzuweisen. Mit der Vermehrung der Spirochäten begann auch das Fieber zu steigen. Inzwischen bilden sich aber Immunkörper, welche in Gemeinschaft mit dem im Blute immer vorhandenen Komplement die Spirochäten abtöten. Einige von diesen sind aber widerstandsfähig, und indem sie sich vermehren, tritt das Fieber wieder auf.

Diese Hypothesen wurden auf Grund von Experimenten an immunisierten Tieren aufgestellt, ich glaube aber, daß man aus ihnen nicht gut Schlüsse auf das empfängliche Tier ziehen kann. Hier obwalten hauptsächlich die natürlichen Schutzkräfte. Im allgemeinen

1) Daß die Wassermannsche Reaktion auch beim Rückfallfieber positiv ist, haben S. Korschun und Leibfreid gezeigt.

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

aber ist die Frage, ob die natürliche Immunität mit der erworbenen Immunität übereinstimmt, endgültig noch nicht entschieden. Jedenfalls ist es wichtig, die Art der natürlichen Selbstverteidigung zu kennen, um sie möglicherweise zu erhöhen, sei es auch durch chemische Mittel, oder sie, insoweit sie bei empfänglichen Tieren überhaupt fehlt, künstlich hervorzurufen.

Um die Art der Selbstverteidigung gegen die Infektion zu studieren, habe ich Tiere an verschiedenen Stellen infiziert. Ich habe zumeist in der der natürlichen Infektion nahekommenden subkutanen Impfung das Schicksal der Spirochäten verfolgt und auch einige Versuche intraperitoneal ausgeführt. Das Impfmaterial entnahm ich dem mit Oxalat aufgefangenen, auszentrifugierten und mit NaCl wiederholt gewaschenen spirochätenhaltigen Mäuseblut. Leider können wir die Spirochaeta recurrens noch nicht kultivieren und so waren auch die oft heterologen Blutzellen anwesend, die den cytologischen und serologischen Befund jedenfalls beeinflußten. Andererseits aber hatte diese Versuchsanordnung den Vorteil, daß ich mit aus Tieren herrührenden Spirochäten arbeiten konnte, durch welche auch die natürliche Infektion geschieht. Offenbar ist das, was bezüglich der Bakterien richtig ist, auch bezüglich der Protozoen wahr. Bail hat gezeigt, daß die aus den Tieren stammenden Bacillen viel resistenter und namentlich gegen die Serumbakterizidie widerstandsfähiger sind, als die aus Kulturen gewonnenen. Manchmal manifestiert sich diese erhöhte Virulenz auch in der Morphologie des Bakteriums. Der Bacillus bekommt im Tierkörper eine Hülle, die ihn dann gegen bakterizide Kräfte zu schützen vermag, vielleicht dadurch, daß sie als schützendes Kolloid fungiert, so wie z. B. das kolloidale Gold durch die ebenfalls kolloide Gelatine vor dem Aussalzen geschützt wird. Es ist wahrscheinlich, daß, wenn das Bakterium aus dem tierischen Organismus heraustritt und auf einen anderen Boden gelangt, auch seine physiologischen Funktionen sich ändern. Die von Grassberger und Schattenfroh aus Kulturen gewonnenen Rauschbrandbacillen infizierten nur dann, wenn auch ihr Toxin mitverimpft wurde, während die aus dem Tiere stammenden auch schon allein infizierten. Es scheint sonach, daß der vom Tier stammende Bacillus sich auch allein gegen die Schutzkräfte des Organismus zu verteidigen vermag, während der aus einer Kultur gewonnene sich erst zu einer widerstandsfähigen Form umwandeln muß, und daß letzterer abstirbt, falls er während dieser Umwandlung nicht geschützt wird, indem man die Verteidigungskraft des Organismus mit Toxin abschwächt. In unempfänglichen Tieren kann sich der Bacillus nicht derart umwandeln, so z. B. stirbt der Milzbrandbacillus ab, bevor er eine Hülle erhält, während bei empfänglichen Tieren zwar ein Teil der Bacillen ebenfalls abstirbt, aber einzelne sich doch mit breiten Kapseln versehen und das Tier infizieren.

Bezüglich der Spirochaeta recurrens habe ich an empfänglichen und unempfänglichen Tieren die Umwandlung der Spirochäten untersucht.

I. Fadenversuch. Ich fange Spirochäten reichlich enthaltendes Mäuseblut mit Na-Oxalat (Na-Oxalat 0,4, NaCl 0,85, Aqua dest. 100,0) auf, zentrifugiere, wasche mit NaCl und emulgiere schließlich mit 2 ccm Kochsalzwasser. Ich durchtränke mit dieser Emulsion 1/2 cm lange Seidenfäden und führe 4 Fäden und noch 0,1 ccm Blutemulsion unter die Haut einer Taube, eines Kaninchens und einer Maus und untersuche sie in bestimmten Zeiträumen.

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle I.

Zeit	Taube	Kaninchen	Maus
1/2 Stunde	Viele Blutzellen, einige eosinophile Leukocyten, freie eosinophile Granula, lytische Spirochäten	Viele Blutzellen, eosinophile Leukocyten, Spirochäten sind nicht sichtbar	Viele Blutzellen, im ganzen Präparat 1—2 intakte Spirochäten
1 1/2 Stunden	Auf je einem Sehfelde 3—4 eosinophile Leukocyten, viele freie eosinophile Körnchen, eine blasse Spirochäte	Dasselbe wie nach 1/2 Stunde	Spirochäten sind nicht sichtbar, auch keine weißen Blutzellen
2 1/2 Stunden	Idem	Idem	Idem
24 Stunden	Das ganze Präparat ist dicht besetzt mit eosinophilen Körnchen und eosinophilen Leukocyten	Viele eosinophile Leukocyten, freie Körnchen. Spirochäten sind nicht zu sehen	Neutrophile Leukocyten mit phagocytierten Blutzellen
Nach 4 Tagen	Das Tier ist gesund	Das Tier ist gesund	Die Maus ist im Recurrens verendet

Das Tränken der Fäden dauerte bei diesem Versuche nur kurze Zeit, so daß die Zahl der eingeführten Spirochäten nicht hinreichte, um diese im mikroskopischen Präparate aufzufinden und ihre Veränderungen zu beobachten. Deshalb habe ich in einem anderen Versuche die Fäden 10 Minuten lang in dichter Emulsion getränkt und sodann je 5 Fäden unter die Haut einer Taube, einer Maus und eines Kaninchens versetzt (s. Tabelle II).

Aus der obigen Tabelle ist zu ersehen, daß die Spirochäten am raschesten bei der nicht empfänglichen Taube absterben. Auch das minder empfängliche Kaninchen geht als Sieger hervor; nach 24 Stunden sind intakte Spirochäten an der Impfstelle nicht mehr zu finden, während wir bei der sehr empfänglichen Maus dasselbe Bild sehen wie bei bakteriellen Infektionen, nämlich ein Teil der Spirochäten stirbt ab, während der Rest nach 2 Stunden sich wieder vermehrt und das Tier infiziert.

Die beiden Tabellen geben auch darüber Aufschluß, auf welche Weise die Spirochäten absterben. Die Krümmungen der Spirochäten verschwinden, diese werden langgestreckt, bald beginnen sie aufzuquellen, färben sich stellenweise stärker, schließlich verschwinden sie ganz, sie werden aufgelöst. Aehnlich ist das Bild sowohl bei der immunen Taube wie bei der empfänglichen Maus. Der Untergang dieser kleinen einzelligen Lebewesen erfolgt offenbar immer auf die gleiche Weise; unter den Formveränderungen sind nur graduelle Unterschiede wahrzunehmen.

Auf die Frage, was das Absterben der Spirochäten verursache, gibt der Versuch keine entschiedene Antwort. Bei dem Kaninchen beobachtete ich, daß der Faden saftiger ist als bei der Maus, andererseits finden wir sowohl bei der Taube wie beim Kaninchen, daß gleichzeitig mit dem Absterben der Spirochäten die eosinophilen Leukocyten in Erscheinung treten. Denselben cytologischen Befund erhielt ich auch bei Subkutanimpfungen ohne Fäden, wo ich die reizende Wirkung des Fadens ausschließen wollte, sowie auch dann, wenn ich die Spirochäten in einer Glaskapillare unter die Haut der Taube brachte. An der Hervorrufung des cytologischen Befundes haben auch die fremden roten Blutzellen ihren Anteil, aber auf einem bloß mit Mäuseblutzellen getränkten Faden erscheinen nicht so sehr eosinophile

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tabelle II.

Zeit	Taube	Kaninchen	Maus
1/4 Stunde	Wenige, aber verhältnismäßig intakte Spirochäten, 1—2 gedehnte Formen, viele Taubenblutzellen	Intakte, normale Spirochäten in kleiner Zahl; der Faden ist saftiger als bei der Maus, zellige Elemente mit Ausnahme der Mausblutzellen nicht sichtbar	Intakte, normale Spirochäten, der Faden ist zieml. trocken. Zellige Elemente sind mit Ausnahme der Blutzellen nicht sichtbar
1/2 Stunde	Intakte Spirochäten sind kaum sichtbar, viele Spirochätenbruchteile, 1—2 stark geschwollene Spirochäten, viele Taubenblutzellen	Neben wenigen intakten Spirochäten auch geschwollene, sich blaß färbende Spirochäten. Freie eosinophile Granula	Intakte, normale Spirochäten, rote Blutzellen
1 1/4 Stunden	Außer 1—2 intakten sind kaum andere Formen sichtbar. Viele freie eosinophile Granula, eosinophile Leukocyten, Taubenblutzellen	Neben einer einzigen intakten Spirochäte fast nur Spirochätentrümmer, sehr blaß sich färbende Fäden, welche stellenweise sich plötzlich verdicken und dunkel färben. Freie eosinophile Granula	Neben sehr wenigen intakten Spirochäten blasse, aufgequollene Spirochäten
2 Stunden	Intakte Spirochäten sind nicht zu finden. Degenerierte, sich schlecht färbende, wie aufgefaserte Gebilde. Daneben sehr viele eosinophile Leukocyten, wenige Taubenblutzellen	1—2 intakte Spirochäten, gestreckte, aufgequollene Spirochäten, sehr viele freie eosinophile Granula, viele eosinophile Leukocyten. Spirochätentrümmer in kleiner Anzahl	Die Zahl der Spirochäten hat sich an der Impfstelle vermehrt, doppelte, an einem Ende noch zusammenhängende, horizontale Teilung aufweisende Spirochäten sind sichtbar. Leukocyten sind nicht zu finden
24 Stunden	Die eosinophilen Leukocyten überschwemmen das ganze Sehfeld. Sehr viele freie Körnchen. Spirochäten sind nicht zu sehen	Lytische Spirochäten, Eosinkörnchen und Leukocyten	An der Impfstelle sind intakte lebende Spirochäten zu finden, 1—2 polynukleäre Leukocyten, eosinophile Zellen sind nicht sichtbar. Im Blute Spirochäten

Zellen, als vielmehr Zellen mit anderen Körnchen, und nie so rasch und in so großer Anzahl, wie bei der Einführung des mit Spirochäten getränkten Fadens.

Uebrigens war ich bestrebt, die roten Blutzellen zu entfernen und den Versuch mit rein Spirochäten enthaltendem Material auszuführen. Dies glaubte ich in der Weise zu erreichen, daß ich mit Oxalat aufgefangenes und dann durch Waschen von diesem befreites Mäuseblut mit einer 1 Prom. Saponin enthaltenden NaCl-Lösung auflöste und auszentrifugierte. Das Zentrifugat bestand in diesem Falle lediglich aus Spirochäten, da die Stromata in der NaCl-Lösung nur schwer auszentrifugiert werden. Ich wusch das Sediment nochmals mit NaCl, emulgierte es dann mit ungefähr 4mal so viel NaCl und tränkte darin Fäden. Das aus dem Fadensafte hergestellte Präparat enthält die Spirochäten in dichter Menge. Ich legte je 5 Fäden unter die Haut einer Taube, eines Kaninchens, eines Meerschweinchens und einer Maus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle III.

Zeit	Taube	Kaninchen	Meerschweinchen	Maus
2 Stunden	Im ganzen Präparat 2 intakte Spirochäten, viele sehr blasse, abschnittweise sich färbende Spirochäten, in einigen sind (den Muchschen Granula ähnliche) Granula sichtbar, welche sich tiefdunkel färben. Wenige eosinophile Körnchen	Spirochäten sind nicht sichtbar, viele Eosinkörnchen und Leukocyten	Neben 1—2 intakten Spirochäten viele Spirochätentrümmer, aufgeschwollene lytische Formen. Eosinophile Körnchen	Neben vollkommen intakten Spirochäten 1—2 aufgeschwollene Formen sichtbar
3 Stunden	Spirochäten sind nicht sichtbar. Sehr viele eosinophile Leukocyten und freie schleifsteinförmige eosinophile Körncheu	Intakte Spirochäten sind nicht zu finden. 1—2 lytische Formen. Viele eosinophile Leukocyten und Körnchen	Intakte Spirochäten sind nicht zu finden, eosinophile Leukocyten und Körnchen	Mehr Spirochäten als nach 2 Stunden, sich teilende Formen, 1—2 aufgeschwollene Gebilde, 1—2 polynukleäre eosinophile Leukocyten
24 Stunden	Sehr viele eosinophile Körnchen u. Leukocyten	Viele eosinophile Leukocyten und freie eosinophile Körnchen	Viele eosinophile Leukocyten u. Körnchen	1—2 neutrophile Leukocyten

Aus obiger Tabelle ist zu ersehen, daß bei dem Absterben der Spirochäten die Leukocyten von eosinophiler Granulation immer anwesend sind.

Es interessierte mich zu wissen, obwohl es mit der natürlichen Infektion gar nichts zu tun hat, was das Schicksal der in die Bauchhöhle eingeführten Spirochäten sei. Ich habe daher spirochätenhaltiges Blut in die Bauchhöhle einer Ratte (von der Bauchhöhle aus infizierbar), eines Meerschweinchens und einer Taube eingespritzt und untersuchte in bestimmten Zeiträumen (s. Tabelle IV).

Bei dem Versuche in der Bauchhöhle sehen wir ebenfalls, daß das Erscheinen der eosinophilen Leukocyten gleichzeitig mit dem Absterben der Spirochäten stattfindet. Auffallenderweise war aber Phagocytose niemals sichtbar, so daß ich an eine andere Funktion der Leukocyten denken mußte.

Es war naheliegend, anzunehmen, daß die Flüssigkeit des Exsudats die Spirochäten abtöte, um so mehr, weil die bakterizide Fähigkeit des Immunserums nachgewiesen ist.

Um dies festzustellen, habe ich Spirochäten in das Serum verschiedener empfänglicher und nicht empfänglicher Tiere gebracht und vorerst im hängenden Tropfen untersucht, was mit ihnen geschehe. Die Spirochäten hatten nach $1^1/_2$ Stunden ihre Bewegungen eingestellt, jedoch in derselben Zeit auch in der NaCl-Kontrolle. Als ich dann aber ein anderes Sehfeld einstellte, fand ich ziemlich lebhaft sich bewegende Spirochäten, so daß ich jene Keimabtötung auf Rechnung des Lichtes stellen mußte. Indem ich sodann den Effekt des Lichtes auf die Spiro-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle IV.

Zeit	Ratte	Meerschweinchen	Taube
1/2 Stunde	Zahlreiche vollkommen intakte Spirochäten, die stellenweise agglutiniert sind, wenige Leukocyten	Wenige Spirochäten, darunter viel intakte, einige aufgeschwollen, lytisch. Viele eosinophile Leukocyten	Neben ziemlich vielen regelmäßig gewellten Formen einige langgestreckte Formen. Wenige Leukocyten
1 Stunde	Die Zahl der Spirochäten hat etwas abgenommen. Hier und da sind abschnittweise sich färbende Spirochäten sichtbar. Mehrere Leukocyten	Dasselbe wie oben	Dasselbe
2 Stunden	Spirochäten sind in größerer Zahl sichtbar	Dasselbe	Der größte Teil der Spirochäten ist langgestreckt, nur wenige wellenförmige sind zu sehen, wenige Leukocyten und eosinophile Granula
4 Stunden	Die Zahl der Leukocyten hat sich stark vermehrt, die Zahl der Spirochäten vermindert. Vereinzelt ist eine lytische Form sichtbar	Sehr viele lytische Formen. Sich gut färbende Teile wechseln mit blassen Teilen ab. Intakte sind kaum sichtbar. Viele, namentlich eosinophile Leukocyten	Wenige intakte Spirochäten, viele lytische Formen. Sehr viele eosinophile Leukocyten und Granula
5 Stunden	Dasselbe. Eosinophile Zellen sind nicht zu sehen	Dasselbe	Intakte Spirochäten sind überhaupt nicht zu sehen. Das Präparat ist vollgepfropft mit eosinophilen Leukocyten u. Körnchen
24 Stunden	Viele Leukocyten. Spirochäten sind nicht sichtbar	Spirochäten sind nicht sichtbar. Viele eosinophile Leukocyten	Dasselbe

chäten untersuchte, fand ich, daß sie in einer 2 mm dicken Blutschicht unter der Einwirkung des Sonnenlichtes nur nach 30 Minuten absterben, obwohl sie auch schon nach 20 Minuten bedeutend geschädigt waren, was die mild abgelaufene Infektion einer Maus bewies, während sie nach 5 und 10 Minuten kaum verändert waren, was wieder durch die stärkere Infektion von Mäusen bewiesen wurde.

Bei der Untersuchung der keimtötenden Wirkung des Serums in vitro mit nachherigen Mäuseimpfungen kam ich zu dem Resultate, daß weder das Serum empfänglicher noch das nicht empfänglicher Tiere (Pferd, Taube) die Spirochäten abtötet: Die mit einer solchen Mischung geimpften Mäuse waren alle erkrankt. Mit diesem Befunde stimmen die Resultate der von Massaglia mit Trypanosomen angestellten Versuche überein, wonach das Serum der refraktären Tiere die Trypanosomen nicht tötet.

Nachdem ich beobachtete, daß durch das Serum immuner Tiere Recurrensspirochäten nicht abgetötet werden, letztere aber im Organismus solcher Tiere dennoch absterben, und da andererseits der cytologische Befund darauf hinwies, daß die Leukocyten dabei eine Rolle spielen, so forschte ich nach, wie sich wohl diese kundgibt.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Durch Einspritzung von Bouillon in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens, einer Ratte und einer Maus rief ich ein Exsudat hervor. Nach 12 Stunden zapfte ich das Blut der Tiere ab, wusch die Bauchhöhle mit Oxalat aus und zentrifugierte die Bauchflüssigkeit aus. Das Sediment wusch ich wiederholt mit NaCl-Lösung, emulgierte die so ausgewaschenen Leukocyten mit $^1/_2$ ccm NaCl und träufelte in jedes Röhrchen dieser Emulsionen je 2 Tropfen spirochätenhaltiges Mäuseblut. Zur Kontrolle träufelte ich in 0,5 ccm Serum jedes Tieres ebenfalls je 2 Tropfen spirochätenhaltiges Blut.

Nachdem ich die Röhrchen 3 Stunden lang im Thermostaten belassen hatte, untersuchte ich sie mikroskopisch und kontrollierte den mikroskopischen Befund durch Mäuseimpfung.

Tabelle V.

	Nach 3 Stunden	Bei der geimpften Maus nach 3 Tagen	In der geimpften Maus nach 3 Tagen
Rattenserum + Spirochaeta	Sich bewegende Spirochäten	Im Blute Spirochäten	Im Blute Spirochäten
Rattenleukocyten + Spirochaeta	Unbewegliche Spirochäten	—	—
Mäuseleukocyten + Spirochaeta	Unbewegliche Spirochäten	—	—
Meerschweinchenserum + Spirochaeta	Sich lebhaft bewegende Spirochäten	—	Im Blute Spirochäten
Meerschweinchenleukocyten + Spirochaeta	Unbewegliche Spirochäten	—	—

Ebenso habe ich Taubenleukocyten, aktives und inaktives Taubenserum mit Spirochäten vermengt und nach Ablauf von 4 $^1/_2$ Stunden mit allen 3 Mischungen Mäuse geimpft. Das Resultat war folgendes:

Die mit aktivem und inaktivem Serum geimpften Mäuse wurden infiziert, während die mit Taubenleukocyten + Spirochäten geimpfte Maus gesund blieb.

Im gefärbten mikroskopischen Präparat habe ich bei Recurrens keine Phagocytose gesehen. Die Spirochäten sterben daher nicht im Wege der Phagocytose ab, sondern dadurch, daß die Leukocyten auf den Reiz der Spirochäten einen Stoff ausscheiden, der den Tod der letzteren verursacht. Der obige Versuch jedoch war nicht ganz einwandfrei: Die Spirochäten sterben nämlich in NaCl-Lösung im Thermostaten in 4 Stunden ab. Zwar ist ein Teil derselben nach 2—3 Stunden noch am Leben, aber bei einem wenig gut dosierbaren Stoffe, wie die Spirochäten, lassen sich kleine quantitative Unterschiede nicht genau abschätzen und man kann durch die Mäuseimpfung nur entscheiden, ob irgendein Stoff die Keime vollkommen abgetötet hat oder nicht.

Die keimtötende Wirkung des NaCl äußert sich auch Bakterien gegenüber, aber es verliert sich sofort diese Fähigkeit, wenn man einen Tropfen Bouillon zur Salzlösung mischt. Die Spirochäten sterben jedoch auch in Bouillon ab, und so mußte ich einen anderen Stoff suchen, der die keimtötende Wirkung des NaCl aufhebt. Ich fand, daß bei Hinzugabe von 2 Tropfen Serum zu $^1/_2$ ccm NaCl-Lösung die Spirochäten sich noch nach Verlauf eines Tages am Leben befinden. Bei meinen weiteren

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuchen setzte ich daher zu $^1/_2$ ccm der einzelnen Stoffe noch je 2 Tropfen Serum dazu.

Tabelle VI.

	1 Stunde im Thermostaten	2 Stunden im Thermostaten	5 Stunden im Eiskasten	24 Stunden im Eiskasten	Geimpfte Maus
Rattenleukocyten + 2 Tropfen Serum + $^1/_2$ NaCl + Spirochaeta	Wenige sich bewegende Spirochäten	Nur unbewegliche	Idem	Idem	Die Maus lebt
Meerschweinchenleukocyt. + 2 Tropfen Serum + $^1/_2$ NaCl + Spirochaeta	Wenige lebende	Unbeweglich. gedehnte Formen	Idem	Idem	Bei der Maus zeigen sich nach 4 Tg. wenige Spirochäten, doch lebt sie
Rattenserum ($^1/_2$ ccm)	Lebhaft sich bewegende Spirochäten	Lebhaft sich bewegende Spirochäten	Idem	Idem	—
Meerschweinchenserum ($^1/_2$ ccm)	Lebhaft sich bewegende Spirochäten	Lebhaft sich bewegende Spirochäten	Idem	Idem	—
$^1/_2$ ccm NaCl + 2 Tropfen Serum	Lebhaft sich bewegende Spirochäten	Idem	Idem	Idem	—

Man ersieht hieraus, daß die Leukocyten in der Tat einen Stoff enthalten, der die Spirochäten zu töten vermag. Zur Lösung der Frage, ob dies auch bezüglich anderer Protozoen gilt, habe ich mit dem Trypanosoma equiperdum folgenden Versuch angestellt.

Ich habe aus der Maus stammende Trypanosomen mit Meerschweinchenleukocyten, Blutserum und NaCl in Verbindung gebracht. In jedes Röhrchen gab ich je 2 Tropfen Serum, um die keimtötende Wirkung des NaCl zu suspendieren.

Tabelle VII.

	2 Stunden nach dem Thermostaten	24 Stunden nach dem Eiskasten
Meerschweinchenleukocyten + 2 Tropfen Serum + Trypanosoma	Unbewegliche Trypanosomen	Trypanosomen sind überhaupt nicht sichtbar
Meerschweinchenleukocyten + Trypanosoma	Lebhaft sich bewegende Trypanosomen	Lebhaft sich bewegende Trypanosomen
$^1/_2$ ccm NaCl + 2 Tropfen Serum + Trypanosoma	Lebhaft sich bewegende Trypanosomen	Träge sich bewegende Trypanosomen

Was für die Spirochäten gilt, scheint nach diesem Versuche noch in höherem Maße von den Trypanosomen zu gelten. Nach 24 Stunden sterben die Trypanosomen gänzlich ab, so daß im gefärbten Präparate kaum noch Trümmer sichtbar sind.

Die Frage, ob die Stoffe, welche hier bei der Abtötung eine Rolle spielen, als fertige in den Leukocyten vorhanden sind und so den von Petterson bei den Bakterien beschriebenen Endolysinen entsprachen, oder aber ob sie nur auf den Reiz der Protozoen gleich den Weilschen aphagoziden leukotaktischen bakteriziden Stoffen sezerniert werden, suchte ich durch folgendes Experiment zu entscheiden:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich wusch Tauben-, Meerschweinchen- und Mäuseleukocyten. Daß Leukocyten eine mehrfache Waschung ertragen, wissen wir aus den Untersuchungen Lambottes. Sodann emulgierte ich die Leukocyten mit der 3-fachen Menge NaCl-Lösung und extrahierte sie nach der Buchnerschen Gefriermethode, zentrifugierte nach 3-maligem Gefrieren und Auftauen und untersuchte sodann sowohl die oben angesammelte Flüssigkeit als auch das leukocytische Sediment nach einer Emulgierung mit 2mal soviel NaCl auf ihre keimtötende Wirkung, indem ich vorerst noch je 2 Tropfen Serum hinzugab, um die keimtötende Wirkung des NaCl auszuschließen. Ich untersuchte das Präparat, nachdem es 2 Stunden im Thermostaten und nachher 5 bezw. 14 Stunden im Eiskasten gestanden hatte.

Tabelle VIII.

	2 Stunden	5 Stunden	24 Stunden
Taubenleukocytensediment + Spirochaeta	Unbewegliche Spirochäten	Idem	Unbeweglich und kaum sichtbar
Taubenleukocytenextrakt + Spirochaeta	Sich bewegende Spirochäten	Idem	Träge sich bewegende Spirochäten
Mäuseleukocytensediment + Spirochaeta	Wenige unbewegliche, mehrere sich bewegende Spirochäten	Idem	Mehrere unbewegliche, 1—2 sich bewegende Spirochäten
Mäuseleukocytenextrakt + Spirochaeta	Sich bewegende Spirochäten	Idem	Träge sich bewegende Spirochäten
Meerschweinchenleukocytensediment + Spirochaeta	Wenige unbewegliche, mehrere sich bewegende Spirochäten	Idem	Meist sich bewegende, wenig unbewegliche Spirochäten
Meerschweinchenleukocytenextrakt + Spirochaeta	Lebhaft bewegliche Spirochäten	Idem	Sich lebhaft bewegende Spirochäten
NaCl + Spirochaeta	Lebhaft bewegliche Spirochäten	Idem	Lebhaft sich bewegende Spirochäten

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich, ist der parasitizide Stoff an die Zellen gebunden, er geht in die extrahierbare Flüssigkeit nicht über und wird nur auf den Reiz der Spirochäten sezerniert. In dieser Tabelle sind einige Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten zu sehen. Man sieht, daß die Spirochäten am raschesten durch die Leukocyten der nicht empfänglichen Taube getötet werden.

Es scheint, daß der hauptsächlichste Faktor der Immunität die Leukocyten sind, und zwar übernehmen, wie aus den Fadenversuchen ersichtlich, vornehmlich die eosinophilen granulierten Zellen die Funktion der Verteidigung des Organismus. Sieht man das mit eosinophilen Körnchen bedeckte Präparat, so denkt man unwillkürlich daran, ob nicht etwa diese Körnchen die bei der aphagoziden Keimtötung wirkenden Stoffe liefern.

Daß den Leukocyten bei der Bekämpfung des Rückfallfiebers eine Rolle zufällt, dafür spricht außer den obigen Versuchen die Vermehrung der polynukleären Leukocyten während und nach dem Fieberanfall (Ross). Wahrscheinlich spielen die Leukocyten bei der Heilung der Syphilis auch eine große Rolle. Sh. Dohi hat gezeigt, daß die Hg-Inunktionen oder Injektionen eine starke Leukocytose hervorrufen und auf diese Weise seiner Ansicht nach die Heilung herbeiführen.

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Die parasitiziden Arsenpräparate und insbesondere das Präparat 606 steigern nach Neisser die Zahl der Leukocyten ins Riesenhafte. Beim Recurrens hat sich das Mittel vollkommen bewährt, denn dort ist diesem Mittel der Weg zu sämtlichen Spirochäten frei; ist ja doch die Spirochaeta recurrens ausschließlich ein Blutparasit. Die Spirochaeta der Syphilis ist hingegen eher ein Gewebeparasit, und wo das Arsen der sterilisans magna therapia keinen Zugang zum Parasiten finden kann, da dürften die durch das Mittel hervorgerufenen leukocytischen Stoffe der Chemotherapie bei der Abtötung der Spirochaeta pallida und der Heilung des Organismus zu Hilfe kommen.

Zusammenfassung.

Bezüglich der Infektionswege bei Spirochätosen haben meine Versuche folgende Resultate geliefert:

1) Die perkutanen Infektionsversuche haben die Angaben Manteufels bestätigt; die Infektion auf perkutanem Wege ist möglich.

2) Die Schleimhäute des Verdauungskanals sind für Spirochäten nicht undurchdringlich.

3) Die Conjunctiva von Mäusen ist auch für Recurrensspirochäten passierbar.

4) Meine Versuche haben erwiesen, daß die unverletzten Schleimhäute der Genitalien für Spirochaeta recurrens durchgänglich sind.

5) Bei der natürlichen Immunität spielen laut meiner Versuche die Leukocyten eine große Rolle, aber nicht durch Phagocytose, sondern wahrscheinlich, indem sie auf den Reiz der Spirochäten einen für letztere schädlichen Stoff abgeben. Diese Wirkung der Leukocyten ist auch bei empfänglichen Tieren vorhanden, jedoch in viel geringerem Maße, als bei unempfänglichen.

Nachdruck verboten.

Ueber die sogenannte Toxizität der Cestoden[1]).

[Aus dem Institute für allgemeine Pathologie der K. tierärztlichen Hochschule zu Mailand (Vorstand: Prof. Guido Guerrini).]

Von Prof. **Guido Guerrini.**

Die Frage der Giftigkeit der Cestoden bildet nur einen besonderen Teil der allgemeineren Frage der Toxizität der Zooparasiten. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß die von mir erhaltenen und im folgenden berichteten Resultate in bezug auf die Cestoden auch über andere Arten von Parasiten (Trematoden, Nematoden usw.) ausgedehnt werden können. Dies ist aber nur eine Annahme, welche natürlich eine experimentelle Kontrolle erheischt.

Die Toxizität der Cestoden ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, und diesbezüglich ist zu erwähnen, daß man bei denselben angenommen hat, daß die Cestoden den Wirt auf demselben

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl, Turin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wege schädigen können, wie man es von den übrigen Darmparasiten annimmt, nämlich durch traumatische Wirkung, Einimpfung von Keimen in die Schleimhaut, Giftwirkung usw.

Ich brauche in der gegenwärtigen kurzen Mitteilung nicht die ausführliche Literatur über den Gegenstand anzuführen, und werde mich deshalb darauf beschränken, zu erwähnen in bezug auf die traumatische Wirkung der Cestoden, daß über dieselbe Mingazzini interessante Beobachtungen gemacht hat; in bezug auf die Beziehungen zwischen den Cestoden und den Bakterien, daß einige Autoren eine antagonistische Wirkung zwischen Cestoden und Mikroparasiten angenommen und andere dieselbe in Abrede gestellt haben; in bezug auf die toxische Wirkung der Cestoden, daß diese Frage noch sehr umstritten ist, und durch die bisher auf diesem Gebiete erhaltenen Resultate bei weitem noch nicht nach allen Richtungen in erschöpfender Weise gelöst ist.

Die beiden letzten Fragen, Beziehungen zwischen Cestoden und Mikroparasiten und Toxizität der Cestoden, haben auf experimentellem Gebiete einen Berührungspunkt, indem sowohl bei der Untersuchung der antibakteriellen Eigenschaften der Cestoden wie bei der Untersuchung des toxischen Vermögens derselben fast alle Autoren auf verschiedenem Wege aus den Helminthen gewonnene Extrakte angewendet resp. auf ihre Wirkung geprüft haben.

Wenn wir nun von den Autoren absehen wollen, welche sich mit den beiden genannten Fragen in Sammelberichten beschäftigt haben, wie v. Linstow, Blanchard, Perroncito, so sehen wir, daß der Antagonismus zwischen Cestoden und Bakterien von einigen Autoren, wie Picou und Ramond, Jammes, Mandoul, Joyeux u. a. angenommen, von anderen hingegen, wie Tavernari, in Abrede gestellt wird, und daß über die Frage der Toxizität der Cestoden die Meinungen der Autoren ebenfalls geteilt sind, indem Messineo, Calamida, Mingazzini sie bejahen, während Cao, Boycott, Jammes, Mandoul, Bernabò, Le Dantec usw. die Giftigkeit der Cestoden in Abrede stellen.

Auf den Antagonismus zwischen den Bakterien und den Cestoden will ich nicht näher eingehen, und werde mich darauf beschränken, einige Tatsachen zu erwähnen.

Die Experimente von Picou und von Ramond wurden in der Weise ausgeführt, daß ein Extrakt (1 ccm) aus Taenia inermis Moq. festen und flüssigen Kulturböden (5 ccm) zugesetzt wurde; aus ihren Resultaten haben diese Autoren geschlossen, daß dieser Zusatz die Entwickelung des Staphylococcus pyogenes albus, aureus und citreus, des B. tetragenus, des B. termo, des Proteus vulgatus, des B. pyocyaneus, des Streptococcus, des Choleravibrios, des Eberthschen Bacillus hemmt. Das Extrakt aus Taenia soll auch auf den Coli-Bacillus und den Kochschen Bacillus im Sinne einer Verzögerung ihrer Entwickelung einwirken.

Diese Autoren behaupten ferner, daß Meerschweinchen, denen man eine tödliche Dosis von Typhusbacillen in die Bauchhöhle einimpft und nach $^1/_2$ Stunde 5 ccm eines Taenia-Extraktes einspritzt, größtenteils (90 Proz.) überleben.

Jammes und Mandoul haben bei ihren Versuchen einerseits Extrakte aus Taenia inermis, Taenia expansa Rud., Taenia serrata Goeze, Taenia mesocestoides (Mesocestoides lineatus Goeze (?), und andererseits B. mesentericus, B. subtilis,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

B. pyocyaneus, B. coli, Staphylococcus pyogenes aureus, Typhusbacillen, Choleravibrionen usw. angewendet. Die Extrakte wurden stets vor ihrer Anwendung durch Chamberland-B.-F.-Kerzen filtriert, und sollen nach den Angaben der genannten Autoren im allgemeinen eine leichte antibakterielle Wirkung gezeigt haben, und zwar soll dieselbe in folgender Reihenfolge abnehmen: Choleravibrio, Typhusbacillus, Coli-Bacillus, sporenbildende Bacillen (B. subtilis und B. mesentericus).

Dieselben Autoren haben auch Meerschweinchen zuerst Extrakte aus Taenia inermis (5—8 ccm) in die Bauchhöhle und dann Kochsche Bacillen unter die Haut eingeimpft, und behaupten, dabei stets eine Abschwächung resp. eine geringere Schwere des tuberkulösen Prozesses beobachtet zu haben.

Die Experimente von Joyeux wurden mit B. mesentericus vulgatus, B. paratyphi (von Schottmüller und von Brion-Kayser), B. psittacorum von Nocard usw. und mit Extrakten aus Taenia saginata Goeze, Moniezia expansa und Thysanosoma Giardi Mon. ausgeführt. Dieser Autor schließt aus seinen Beobachtungen, daß die Cestodenextrakte auf die Bacillenkulturen eine Wirkung entfalten, indem sie die Entwickelung verlangsamen und die Virulenz der Keime herabsetzen.

Schließlich hat Tavernari Versuche mit Extrakten (in Glyzerin oder physiologischer Kochsalzlösung) aus Taenia mediocanellata Küch. angestellt, indem er dieselben nach Filtrierung durch Kerzen, Kulturböden zusetzte, welche er dann mit Typhusbacillen, Coli-Bacillen und Tuberkelbacillen besäte. Das Resultat war dabei stets ein negatives.

* * *

Es sei auch einiges über die Versuche erwähnt, welche über die Toxizität der Cestoden ausgeführt worden sind.

Messineo hat Versuche mit wässerigen, alkoholischen und Glyzerin-Extrakten aus Taenia solium und Taenia saginata ausgeführt.

Das alkoholische Extrakt wurde in folgender Weise hergestellt: Der Wurm wurde in Alkohol (70-proz.) zerstoßen und zerrieben; der so entstandene Brei wurde während 5 Tagen täglich 1 Stunde lang im Wasserbade erwärmt (40, 50° C), dann durch ein Stück Leinewand gepreßt und die erhaltene Flüssigkeit zu einer homogenen Masse eingedickt, welche mit Wasser wieder aufgenommen wurde. Mit dem alkoholischen Extrakt wurden inokuliert: 15 Meerschweinchen, 2 Hunde, 1 Taube, 1 Alauda brachidactyla. Die eingespritzte Dosis schwankte zwischen 0,5 und 26 ccm, indem sie je nach dem Tier eine verschiedene war. Die Wirkung der Inokulation trat immer sehr rasch ein und äußerte sich zuerst durch Erscheinungen allgemeiner Depression, auf welche dann Zittern, Kontrakturen usw. folgten. Von den 19 inokulierten Tieren starben 7. Aus der Nekroskopie ergab sich nur eine beträchtliche Infiltration des Unterhautzellgewebes an der Inokulationsstelle und eine Rötung des Bauchfelles entsprechend der Unterhautinfiltration.

Das Glyzerinextrakt wurde in der Weise hergestellt, daß die Würmer in Glyzerin zerrieben und der Brei 22 Stunden im Thermostaten gehalten und dann durch Filtrierpapier filtriert wurde. Mit diesem Extrakt wurden 5 Meerschweinchen und 1 Kaninchen inokuliert; Dosis, je nach dem Tier, 3—10 ccm. Der Symptomenkomplex und die Störungen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

waren stets dieselben: alle Meerschweinchen starben. Der Sektionsbefund war derselbe wie bei dem alkoholischen Extrakt.

Zur Herstellung des wässerigen Extraktes wurden die Tänien in Wasser zerrieben, der Brei 15—16 Stunden im Thermostat bei 40°, 45° C gehalten und dann durch Filtrierpapier filtriert.

Dieses Extrakt wurde 18 Tieren eingeimpft: 13 Meerschweinchen, 1 Kaninchen, 2 Hunden, 2 Tauben. Die eingeimpfte Menge schwankte, je nach dem Tier, zwischen 2 und 13 ccm. Die 13 Meerschweinchen und das Kaninchen starben. Symptomenbild und Sektionsbefund wie bei dem Glyzerinextrakt. Die Tiere starben jedoch früher.

Aus seinen Versuchen schließt Messineo nicht nur, daß die angewendeten Taeniae einen Giftstoff enthielten, sondern auch daß dieser im Wasser löslicher als im Glyzerin und in diesem löslicher als im Alkohol war.

Derselbe Autor hat noch, zusammen mit Calamida, weitere Experimente ausgeführt, und zwar mit wässerigen Extrakten aus Taenia saginata, Taenia expansa, Taenia cucumerina Bloch, Taenia coenurus Küch.

Die Würmer wurden vor der Zerreibung mit Wasser und mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich abgespült. Das Extrakt wurde vor der Anwendung durch Berkefeld-Kerzen filtriert.

Bei einer ersten Reihe von Tieren (11 Meerschweinchen, 5 Kaninchen, 1 Hund) wurde das Extrakt in verschiedener Menge (2—25 ccm) subkutan eingespritzt. Es wurden stets Depressionserscheinungen und Hypothermie beobachtet; es starben nur 2 Meerschweinchen. Der Sektionsbefund bei denselben war negativ. Aus dem Blut angelegte Kulturen blieben steril.

Bei einer zweiten Reihe von Tieren (6 Meerschweinchen, 4 Kaninchen, 2 Hunde) wurde das Extrakt an verschiedenen Körperstellen, nämlich subkutan, oder in die Bauchhöhle, oder in die Drosselvene oder ins Gehirn eingespritzt. Die Menge schwankte zwischen wenigen Tropfen und 70 ccm. Das Krankheitsbild war dasselbe wie bei den anderen Versuchen. 4 Meerschweinchen starben innerhalb 8—15—24 Stunden. Sektionsbefund wie bei der ersten Reihe. Bei einem in das Peritoneum und einem in das Gehirn inokulierten Meerschweinchen fand man eine Kongestion aller Organe. Bei allen Tieren fand man Hyperleukocytose und Sterilität des Blutes.

Einer dritten Reihe von Tieren (2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen) wurde ein durch Kerzen filtriertes und im Vakuum konzentriertes Extrakt aus T. cucumerina und aus T. coenurus Leuck. in der Menge von 20—25 ccm in das Peritoneum eingeimpft. Alle 3 Tiere starben unter den gewöhnlichen Erscheinungen und einer starken (bis um 7° C) Hypothermie. Das Blut blieb steril. Aus der histologischen Untersuchung der Leber, der Nieren und des Gehirns ergab sich folgendes: Leber: Erweiterung der Kapillaren, Hämorrhagieen an der Peripherie der Acini, Zellen in fettiger Entartung, leukocytäre Infiltration des perivaskulären Bindegewebes; Nieren: degenerative Veränderungen der Epithelien, Erweiterung der Kapillaren, Blutungen in der Umgebung der Glomeruli; Gehirn: starke Dilatation der Kapillaren.

Mingazzini hat Versuche mit Extrakten aus T. cucumerina und aus Moniezia expansa ausgeführt. Die Würmer wurden gründlich mit Wasser abgespült, in einem Mörser zerstoßen und zerrieben und durch ein Stück Leinewand gepreßt. Das so erhaltene Material

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wurde 16 Stunden im Thermostat bei 43—44° C gehalten und durch Filtrierpapier filtriert. Das Filtrat war klar, opaleszierend und enthielt etwas NaCl; mit roten Blutkörperchen von Fröschen in Berührung gebracht, tötete es dieselben unter Verschwinden des Kernes; ebenso arretierte es die Flimmerhaare der Gaumenzellen des Frosches und tötete, unter Hervorrufung zuerst von Lähmungserscheinungen und dann von Plasmolyse, die im Darme des Frosches enthaltenen Protozoen (Paramaecium, Vorticella, Opalina, Batrachomonas, Amoeba usw.).

Mit dem Extrakt aus T. cucumerina wurden 11 Tiere inokuliert, nämlich: 5 Kaninchen, 2 Katzen, 1 Meerschweinchen, 1 Hund, 1 Taube, 1 Alauda brachidactyla; dabei schwankte die eingeimpfte Menge zwischen einem Maximum von 50 ccm (Hund) und einem Minimum von 0,5 ccm (Alauda). Alle Tiere zeigten vorübergehende Krankheitserscheinungen, bestehend in Abgeschlagenheit, Zittern, Paralysen, Paresen usw. 4 Tiere (2 Kaninchen, die Taube und die Lerche) starben. Beim Hund entstand an der Inokulationsstelle ein Abszeß.

Mit dem Extrakt aus T. expansa wurden 9 Tiere (4 Kaninchen, 3 Tauben, 2 Hunde) inokuliert. Menge: 10 ccm bei den Kaninchen und den Tauben; 35 resp. 50 ccm bei den Hunden. Kein Tier starb. Die Symptome waren stets leichter als bei dem Extrakt aus T. cocumerina.

Aus diesen Experimenten schließt Mingazzini, daß die Taeniae der Pflanzenfresser eine geringere Menge Gift als diejenigen der Fleischfresser enthalten.

Dies sind die Untersuchungen der Autoren, welche die Frage bejaht haben.

* * *

Dagegen sind andere Autoren wie, Cao, Boycott, Jammes und Mandoul, Le Dantec zu negativen Schlußfolgerungen gekommen.

Cao hat Versuche mit von Schafen gelieferten Exemplaren von T. expansa ausgeführt.

Bei einer ersten Reihe von Experimenten ist er folgendermaßen vorgegangen: Die Würmer wurden zuerst mit fließendem und dann mit sterilem Wasser ausgiebig abgespült und dann in einem Mörser zerrieben. Der Brei wurde durch Gaze gepreßt und das so gewonnene Material durch Filtrierpapier filtriert.

Dann wurden 9 Kaninchen folgender Behandlung unterzogen: Bei 3 wurde unter der Haut eine Tasche angebracht und in diese eine gewisse Menge des in der Gaze zurückgebliebenen Materials eingeführt; weiteren 3 wurde eine gewisse Menge der durch die Gaze passierten Flüssigkeit subkutan eingespritzt; den letzten 3 eine gewisse Menge (1 Tropfen, 1—10 ccm) des Filtrates subkutan eingeimpft.

Nach 15—16 Stunden zeigten alle Tiere Krankheitserscheinungen und innerhalb 24 Stunden starben sie alle. Bei einigen gingen dem Tode konvulsive Erscheinungen voraus. Bei allen Tieren war die Inokulationsstelle infiltriert, ödematös und mit nekrotischen Herden durchsetzt. In allen Fällen fand man einen akuten Milztumor. Aus dem der Inokulationsstelle entsprechenden Infiltrationsherde konnten isoliert werden: Staphylokokken, Bacterium coli, B. typhosimilis, Sarcinae, Protei usw.; aus der Milz und dem Blut das Bacterium coli und der Bacillus typhosimilis. Die aus dem Blute und der Milz gezüchteten Kulturen von Coli-Bacillen und Bac. typhosimilis töteten die Versuchstiere in 36—72 Stunden.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei einer zweiten Reihe von Versuchen hat Cao 200 g Taenia in 100 g destilliertem und steril gemachtem Wasser zerrieben, den Brei durch Gaze gepreßt, den erhaltenen Saft durch Chamberland-Kerzen unter Druck von 2 Atmosphären filtriert und das Filtrat 3 Kaninchen in der Menge von 1 Tropfen, 1 ccm resp. 10 ccm eingeimpft. Die Tiere zeigten keine Erscheinungen. Am nächsten Tage bekamen sie eine weitere Einspritzung von 20, 40 resp. 60 ccm, zeigten aber keine Symptome, ebenso wie sie sich nach der Einspritzung von 200 ccm normal verhielten.

Mit der inokulierten Flüssigkeit angelegte Kulturen blieben steril.

Bei einer dritten Reihe von Versuchen wurde der durch die Gaze gepreßte Saft zentrifugiert und in der Menge von 1, 10, 20, 50 ccm Kaninchen eingespritzt. Die Einspritzung war wirkungslos. Ebenso blieb die Einspritzung von alkoholischen und von alkoholisch-ätherischen Extrakten, und diejenige (10, 20, 50 ccm) von filtrierten, wässerigen Extrakten mit Zusatz von 4,5 Proz. Karbolsäure wirkungslos.

Cao hat auch die Experimente von Mingazzini wiederholt, und zwar mit derselben Technik. Auch er sah die Tiere in 24—48 Stunden sterben, konnte aber nachweisen, daß das Taenia-Extrakt zahlreiche Bakterien enthielt und daß die Zahl dieser während des Verweilens des Extraktes im Thermostat mächtig zunahm.

Die Versuche von Jammes und Mandoul wurden mit Taenia inermis, T. expansa und T. serrata ausgeführt. Einige Würmer wurden sofort, nachdem sie gesammelt worden waren, zerrieben; andere vor der Zerreibung der Wirkung künstlicher Sera und verschiedener Temperaturen ausgesetzt. Die erhaltenen Flüssigkeiten wurden entweder unverändert, oder verdünnt, oder durch Kerzen filtriert oder nach vorheriger Pasteurisierung bei 52° usw. eingeimpft. Als Versuchstiere dienten: Hunde, Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben usw. Die Inokulation geschah unter die Haut, in die Bauchhöhle, in die Venen, in den Wirbelkanal, in die Schädelhöhle usw. Das Resultat war in allen Fällen negativ.

Boycott hat mit T. solium, mit T. mediocanellata und mit Tänien der Katze, der Rinder und der Schafe experimentiert. Er bereitete Extrakte in destilliertem Wasser und impfte sie, nach oder ohne vorherige Filtrierung durch Chamberland-Kerzen, Kaninchen unter die Haut oder in die Venen ein; dabei beobachtete er, daß infolge der Inokulation des unfiltrierten Extraktes die Tiere stets starben, während alle diejenigen, welchen das filtrierte Extrakt selbst in starker Menge eingespritzt wurde, diese Behandlung durchweg ertrugen.

Bernabó hat seine Versuche mit Taenia saginata und mit Meerschweinchen ausgeführt. Der Taenia-Extrakt wurde mit dem Futter eingeführt oder subkutan, intraperitoneal usw. eingespritzt. Es wurde nie irgendwelche bemerkenswerte Erscheinung beobachtet. Ebenso wurden durch die Einführung des Extraktes direkt in eine Darmschlinge (nach vorheriger Laparotomie) und durch die Anwendung stark konzentrierter (50%) Extrakte keine bemerkenswerten Resultate erzielt.

Die Versuche von Le Dantec wurden zum Teil nach der alten Methode und zum Teil nach neueren Kriterien ausgeführt. Zu denselben diente die T. inermis. Unter die Haut von Kaninchen eingeimpfte Taenia-Extrakte entfalteten keine Wirkung. Ebenso zeigte das Blutserum der mit Taenia-Extrakt behandelten Kaninchen keine Aktivität gegenüber dem Taenia-Extrakt, auch wenn das Serum 3, 8, 15, 21 Tage nach der Behandlung entnommen wurde.

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Das Serum (5 Tropfen) des Parasitenwirtes erzeugte, dem filtrierten wässerigen Taenia-Extrakte (10 Tropfen) zugesetzt, keine Präzipitation. In peptonhaltiger Bouillon aufbewahrte und im Thermostat bei 25 bis 35° C gehaltene Taenia-Ringe lebten längere Zeit ziemlich gut weiter. Dadurch, daß der peptonhaltigen Bouillon etwas Blut des Taenia-Wirtes zugesetzt wurde, wurde nichts Besonderes hervorgerufen.

Aus diesen Resultaten schließt Le Dantec, daß das Blut des Taenia-Wirtes weder antiparasitäre Stoffe noch Präzipitine enthält[1]).

* * *

Ich habe die von obigen Autoren erhaltenen Resultate etwas eingehend angeführt, weil mir dadurch eine eingehende Kritik derselben gespart wurde. Es genügt jedoch eine summarische Uebersicht, um zu einer allgemeinen Schlußfolgerung zu gelangen, nämlich der, daß, wenn auch die Inokulation von Taenia-Extrakten zuweilen schädlich gewesen ist oder selbst den Tod des Versuchstieres bewirkt hat, dadurch jedoch nicht bewiesen ist, daß diese Wirkung auf vom Wurme selbst erzeugte und somit in seinen Extrakten enthaltene Giftstoffe zurückzuführen ist.

Ich möchte ferner hervorheben, daß in klinischer Hinsicht fast allen Cestoden die Fähigkeit zugeschrieben worden ist, auf irgendeinem Wege pathologische Erscheinungen herbeizuführen, daß aber diese Fähigkeit in bezug auf den Bothriocephalus latus und auf die sogenannte Anaemia perniciosa bothriocephalica ganz besonders behauptet worden ist. Während nämlich einige Autoren (Biermer, Hayem, Lichtheim, Litten, Immermann, Neubecker, Reymond, Quincke) die Existenz der Anaemia perniciosa bothriocephalica als selbständige klinische Individualität in Abrede stellen, haben zahlreiche andere (Askanazy, Babes, Blumenau, Botkine, Bruhn Fahrens,

---

1) Ich habe bei Erwähnung der Ergebnisse der Experimente der verschiedenen Autoren die zoologische Benennung der Autoren selbst angewendet. Der größeren Klarheit halber habe ich hier die verschiedenen Benennungen resp. Synonyme in tabellarischer Form zusammengestellt:

Cestodes Taenidae	Cystotaeniae	Taenia serrata Goez. (syn.: Cystotaenia serrata Leuck.)
		Taenia solium Lin. (syn.: Taenia pellucida Goez, Taenia inermis Moq., Cystotaenia solium Leuck.)
		Taenia saginata Goez. (syn.: Taenia mediocanellata Kuch., Taeniarhynchus medicanellatus Weinl., Taeniarhynchus inermis Moq., Cystotaenia saginata Leuck.).
		Taenia coenurus Kuch. (syn.: Cystotaenia coenurus Leuck.)
	Anaplotaeniae	Moniezia. Moniezia expansa Rud. (syn.: Taeniae ovina Goez., Taenia expansa Rud.)
		Thysanosoma. Thysanosoma ovilla Riv. (syn.: Thysanosoma Giardi Mon., Taenia ovilla Riv., Taenia Giardi Mz., Taenia aculeata Perr.).
	Cystoidotaeniae	Dypilidium. Dypilidium caninum L. (syn.: Taenia canina L., Taenia moniliformis Pallas, Taenia cucumerina Bloch., Taenia elliptica Batsch.)
	Mesocestoidinae	Mesocestoide lineatus Goez. (syn.: Taenia lineata Goez., Taenia canis lagopodis Rud., Taenia pseudocucumerina Baill., Taenia pseudoelliptica Baill., Phychophysa lineata Hamm.).

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Courmont, Dehio, Eckert, Ewald, Fedorow, Hagelstam, Hoffmann, Kissel, Labadie Lagrave, Martinov, Meyer, Mitzkuner, Möller, Podwyssotzky, Rawitch, Shtsherbo, Reyher, Runeberg, Schaumann, Shapiro, Shimansky, Veriuysky, Vlaiev, Wiltschur, Yavein, Zinn) dieselben in bezug auf ihren pathogenetischen Mechanismus untersucht.

So hat beispielsweise Botkine den pathogenetischen Mechanismus durch eine reflexe Wirkung auf das Zentrum der Haemapoësis erklärt, indem nach diesem Autor die durch den Wurm bewirkte Reizung der Darmschleimhaut auf reflexem Wege eine Veränderung der hämatogenen Zentren des Knochenmarkes herbeiführen soll.

Von dieser Annahme wurde aber nach kurzem Abstand genommen, weil sich mit derselben schwerlich die Tatsache in Einklang bringen ließe, daß nicht alle Kranken, welche den Bothriocephalus latus bewirten, anämisch sind. Es ist wohl einem jeden der von Roux beobachtete Fall bekannt, in welchem eine 21-jährige Frau auf einmal 90 Bothriocephali entleerte, ohne dabei anämisch gewesen zu sein.

Reyher hat dem Bothriocephalus latus die Eigenschaft zugeschrieben, dem Wirt Blut auszusaugen, und die Anämie solcher Kranken durch eine direkte Blutentziehung erklärt. Gegen diese Annahme sprechen aber die Beobachtungen über die anatomische Beschaffenheit des Bothriocephalus, aus welchen hervorgeht, daß derselbe keine Werkzeuge besitzt, vermittelst deren er tief in die Darmschleimhaut des Wirtes eindringen könnte.

Deshalb hat die von Shapiro aufgestellte Hypothese, daß der Bothriocephalus latus unter gewissen Bedingungen imstande ist, giftige, anämisierend wirkende Stoffe zu erzeugen und auszuscheiden, mehr Anklang gefunden. So wurden auch, von dieser Annahme ausgehend, von mehreren Seiten experimentelle Untersuchungen ausgeführt, unter denen diejenigen von Vlaiev und die von Schaumann und Tallquist verdienen, besonders erwähnt zu werden.

Vlaiev hat Extrakte von Bothriocephalus in 1-proz. Natriumkarbonatlösung hergestellt, dieselben während 5 Tagen mehrere Stunden täglich im Thermostat bei 55—77 ^{0} C gehalten, dann filtriert und einem Kaninchen in die Vena auricularis (15 ccm) und einer Taube in die Venen der Flügel (5 ccm) eingeimpft. In beiden Fällen haben die Tiere keine schweren Krankheitssymptome aufgewiesen.

Schaumann und Tallquist haben ihre Versuche mit Hunden und Kaninchen angestellt. Bemerkenswert ist bei denselben, daß die Experimente mit Hunden positive, diejenigen mit Kaninchen negative Resultate ergeben haben. Bei den Versuchen mit Hunden wurde verschieden vorgegangen, d. h. den Tieren wurden entweder Bothriocephalus-Stücke (welche in einem Teil der Fälle vorher der Wirkung des Trypsins ausgesetzt worden waren) oder Extrakte aus Bothriocephalus in physiologischer Kochsalzlösung subkutan eingeimpft. Die verabreichte Menge betrug im ersten Fall im Durchschnitt 30—50 g, im zweiten 10—20 g. Das Extrakt wurde vor der Anwendung durch Kerzen oder durch Watte filtriert.

Bei den Hunden wurden, wie bereits erwähnt, immer positive Resultate erhalten. In einem Falle fand man nach 15 Tagen eine Verminderung der roten Blutkörperchen von 7200000 auf 3400000 und alle klinischen Erscheinungen der Anämie, das Tier starb und der Sektionsbefund bezeugte eine schwere allgemeine Anämie.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die negativen Resultate der Kaninchenversuche veranlaßten die Autoren, ein Experiment anderer Art anzustellen: Sie mischten ein Bothriocephalus-Extrakt (5—10 Tropfen) mit Aufschwemmungen (4 ccm) von Hunde- resp. Kaninchenerythrocyten (in physiologischer Kochsalzlösung). Nach einigen Stunden konnten sie in den Glasröhrchen mit Hundeerythrocyten eine Hämolyse beobachten, während dies bei den Kaninchenblutzellen nicht der Fall war.

Nachdem sie diese Beobachtung gemacht hatten, führten die Autoren Versuche aus, um den Mechanismus der Hämolyse der Hundeerythrocyten zu ermitteln. Es gelang ihnen, aus den Proglottiden des Bothriocephalus eine stark hämolytische, lipoide Substanz zu isolieren. Sie sind der Ansicht, daß es sich um eine zum größten Teil an Cholesterin gebundene Oelsäure handelte. Die Hämolyse soll auf die ungesättigte Beschaffenheit der Säure zurückzuführen sein, ähnlich wie es bei der Eruca-, Kroton- und Zimtsäure der Fall ist. Die Anämie soll durch die Resorption der Oelsäure bedingt sein. Eine irritierende Substanz, welche aus den Proglottiden des Bothriocephalus durch Aether extrahierbar ist, soll auf die Darmschleimhaut einwirken und die Resorption der Oelsäure erleichtern.

Während somit die Versuchsergebnisse die Annahme einer spezifischen pathogenen Wirkung des Wurmes zu bestätigen schienen, blieben in klinischer Beziehung noch andere Fragen ungelöst, z. B. warum gewisse, den Bothriocephalus bewirtende Kranke das Bild der sogenannten Anaemia perniciosa bothriocephalica zeigen und andere nicht.

Shapiro, Wiltschur, Ehrlich haben angenommen, daß nur, wenn der Bothriocephalus stirbt und noch einige Zeit tot im Darm des Wirtes verbleibt, Substanzen entstehen können, welche, wenn sie vom Organismus des Wirten resorbiert werden, imstande sind, bei diesem die toxische anämisierende Wirkung zu entfalten.

Für diese Annahme schien die Beobachtung Wiltschurs zu sprechen, daß in den schwereren Fällen von Anaemia bothriocephalica der entleerte Parasit morphologische Krankheits- oder Todeszeichen aufweist (besonders Veränderungen der Eier). Es wurde jedoch von Ewald und mehreren anderen Autoren nachgewiesen, daß man typische und schwere Fälle von Anaemia bothriocephalica beobachten kann, in welchen die Parasiten ganz intakt und vollständig lebensfähig entleert werden.

* * *

Ich bin bei meinen Untersuchungen von Betrachtungen anderer Art ausgegangen; höchstens zeigen sie eine entfernte Beziehung zu denen von Vlaiev.

Ich habe mir nämlich die Frage vorgelegt, ob man nicht neben oder an Stelle der Giftwirkung, welche den Sekretionsprodukten des Parasiten zugeschrieben wird, vielmehr eine durch die biochemischen Bestandteile des Parasiten entfaltete toxische Wirkung annehmen kann.

Offenbar könnte man durch diese Hypothese ebensogut die Fälle (Messineo, Messineo und Calamida, Mingazzini, Schaumann, Schaumann und Tallquist), in welchen das Experiment eine Intoxikation zur Folge hatte, wie diejenigen (Bernabò, Boycott, Cao, Jammes und Mandoul, Le Dantec, Vlaiev) erklären, in denen dies nicht der Fall war. In der Tat, es würde die Annahme genügen, daß in den betreffenden Fällen Extrakte angewendet wurden, bei denen die normalen biochemischen Bestandteile des Parasitenkörpers eine

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Inaktivierung oder eine starke Veränderung erfahren haben, oder daß bei der Herstellung der Extrakte nur ein Teil der Proteïne des Parasitenkörpers isoliert worden ist.

Durch die Annahme, daß die Proteïne des Parasitenkörpers ein toxisches Vermögen besitzen, ließen sich ferner einige klinischen Erscheinungen erklären, welche die Wirte der Parasiten aufweisen, und diese Erklärung würde sich in gewisser Beziehung der Hypothese von Saphiro über die Wirkung des Bothriocephalus latus und über die Anaemia perniciosa bothricephalica nähern.

Bekanntlich sollen, nach Dastres und Stassanos Behauptung, die Würmer im Darme sich gegen die proteolytische Wirkung der Darmsäfte des Wirtes durch eine von ihnen erzeugte Antikinase schützen. Diese ihre Annahme stützen die genannten Autoren auf eine Reihe von Versuchen, welche sie mit Taenia serrata, mit inaktiviertem Hundepankreassaft und mit Hundekinase ausgeführt haben, und aus welchen sich folgendes ergeben hat:

a) wenn man Taenia-Extrakte 4 Stunden mit Kinase in Berührung läßt und dann der Kinase Pankreassaft und Eiweiß zersetzt, findet keine Verdauung des Eiweißes statt;

b) wenn man Taenia-Extrakte 4 Stunden in Berührung mit Pankreassaft läßt und dann dem Pankreassaft Kinase und Eiweiß zusetzt, findet eine Verdauung des Eiweißes statt;

c) wenn man Pankreassaft 4 Stunden mit Kinase in Berührung hält und dann dieser Mischung Eiweiß und Taenia-Extrakt zusetzt, beobachtet man eine langsame und unvollkommene Verdauung des Eiweißes.

Diese Fähigkeit, zu einem Schutzzwecke Antikinase auszusondern, soll aber eng an die Vitalität des Parasiten gebunden sein. Bei toten Parasiten soll die Erzeugung der Antikinase nicht stattfinden. Die Stücke von toten Parasiten sollen einem ähnlichen Schicksal entgegengehen wie jedes andere Proteinmaterial.

Unter solchen Umständen könnte man offenbar, wenn es nachgewiesen wäre, daß die normalen Bestandteile des Parasitenkörpers toxisch sind, durch eine Resorption derselben den von den Autoren beschriebenen Symptomenkomplex erklären, welche eine toxische Wirkung des Parasiten annehmen, und die Annahmen von Shapiro, von Wiltschur und von Ehrlich könnten indirekt durch eine sehr beweiskräftige experimentelle Probe gestützt werden.

Ich habe bei meinen Versuchen das aus dem Körper der Cestoden isolierte Nucleoproteid angewendet. Dasselbe habe ich aus 3 Taenia-Arten, und zwar aus 2 Cystotaenia (T. solium und T. serrata) und 1 Cystoidotaenia, d. h. aus dem Dipylidium caninum isoliert. Als Versuchstiere benutzte ich Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen.

Ich habe diese Tiere gewählt, um in jedem Fall die Wirkung zu untersuchen, welche das Nucleoproteid auf Tiere, welche normalerweise den Parasiten bewirten können, und auf solche entfaltet, welche unter normalen Verhältnissen ihn nicht bewirten, und zwar nach folgendem Schema (s. Tabelle p. 558).

Bei der Herstellung des Nucleoproteids bin ich folgendermaßen vorgegangen:

Nachdem ich den Parasiten, aus welchem ich das Extrakt gewinnen wollte, entnommen hatte, spülte ich ihn 1—1½ Stunde gründlich im fließenden Wasser ab.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Angewendeter Parasit	Versuchstier, welches unter normalen Verhältnissen den Parasiten bewirten kann	Versuchstier, welches unter normalen Bedingungen den Parasiten nicht bewirten kann
Taenia serrata	Hund	Kaninchen Meerschweinchen
Dipylidium caninum	Hund	Kaninchen Meerschweinchen
Taenia solium	—	Hund Kaninchen Meerschweinchen

Bei der T. solium wählte ich nur solche Exemplare, von denen ich sicher war, daß sie ohne Anwendung von Wurmmitteln entleert worden war. Bei der T. serrata und dem Dipylidium caninum habe ich nur Exemplare angewendet, welche bei der Autopsie von seit ganz kurzer Zeit gestorbenen Hunden entnommen worden waren.

Die Experimente wurden mit 3 Gruppen (a, b, c) von T. solium, 2 Gruppen (a, b) von T. serrata und 2 Gruppen von Dipylidium caninum (a, b) ausgeführt.

Nachdem ich den Parasiten, wie gesagt, in fließendem Wasser abgespült hatte, teilte ich die Kette desselben in eine gewisse Anzahl von Segmenten, spülte diese wiederholt in gewöhnlichem, dann in gekochtem und schließlich in sterilem Wasser ab, trocknete sie mit Filtrierpapier ab und zerstieß und zerrieb sie in einem Mörser zusammen mit einer gewissen Menge von Glassand. In dem Maße, wie der Brei homogener wurde, setzte ich tropfenweise eine 0,5-proz. Kalilösung zu. Danach schüttelte ich den Brei in ein großes gläsernes Gefäß, setzte 5 Vol. von 0,5-proz. Kalilösung zu und ließ dieses Gemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, wobei ich die Einrichtung traf, daß das Gemisch langsam, fortwährend und regelmäßtg umgerührt wurde. Das ließ ich sedimentieren, sammelte den flüssigen Teil und unterwarf ihn einer 30 Minuten langen Zentrifugierung. Die zentrifugierte Flüssigkeit enthielt keine festen Gewebsfetzen. Der flüssige Teil der zentrifugierten Flüssigkeit wurde in ein großes gläsernes Gefäß gegossen, und ich setzte tropfenweise eine 1-proz. Essigsäurelösung zu. Anfangs geschah nichts, aber in dem Maße, wie sich die Flüssigkeit der Neutralisierung näherte, entstand eine leichte, aber sichtbare Trübung. Sobald dann die Flüssigkeit anfing, sauer zu reagieren, beobachtete man die Bildung eines feinen Präzipitates, welches sich in Form immer größerer Flocken auf dem Boden des Gefäßes ansammelte. Im oberen Teil des Gefäßes blieb eine leicht opaleszierende Flüssigkeit. Ich sammelte den flockigen Niederschlag auf einem Filter, spülte ihn gründlich zuerst mit angesäuertem und dann mit lauwarmem, destilliertem Wasser ab, löste ihn in einer 1-proz. Natriumkarbonatlösung auf, und fällte ihn durch 1-proz. Essigsäure. Diese Operation wurde noch zweimal wiederholt, also 3 mal ausgeführt. Das zuletzt erhaltene Präzipitat spülte ich gründlich mit angesäuertem und dann mit lauwarmem, destilliertem Wasser ab und ließ es bei 45° C im Vakuum austrocknen.

Auf diesem Wege erhielt ich ein trockenes, weißlichgraues, aus kleinen Schuppen gebildetes und schwach riechendes Material, welches ich in einem Mörser zu einem ganz feinen Pulver zerrieb.

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Die physikalischen und organoleptischen Eigenschaften der Schüppchen und des Pulvers waren die gewöhnlichen, allen Nucleoproteiden gemeinsamen. Dasselbe gilt für die chemischen Reaktionen und für die Resultate der biologischen Proben mit Tieren (intravenöse Einimpfung usw.)[1]).

Das Nucleoproteid wurde trocken aufgesammelt und aufbewahrt. Vor der Anwendung löste (1 Proz.) ich es in einem Teil der Fälle in einer 1-proz. Natriumkarbonatlösung, in anderen Fällen wurde das pulverförmige Nucleoproteid mit einer 0,25-proz. Natriumkarbonatlösung aufgeschwemmt, diese Aufschwemmung langsam im Wasserbade erwärmt und somit eine dichte, nicht homogene Flüssigkeit erhalten, welche mehr die Charaktere einer Suspension als die einer Lösung zeigte.

Da ich aber sowohl die Flüssigkeit wie das in demselben ungelöst enthaltene Nucleoproteid mit den nötigen Vorsichtsmaßregeln aufsammelte und in jedem Einzelfalle die angewendete Menge des Nucleoproteidpulvers kannte, so konnte ich leicht die dem Tier verabreichte Nucleoproteidmenge kennen. Der Kürze halber habe ich diese Suspension in den Versuchsprotokollen als übersättigte Lösung bezeichnet.

Das Nucleoproteid wurde den Tieren in der im Versuchsprotokoll angegebenen Menge verabreicht, resp. eingeführt. Die Einführung geschah auf verschiedenem Wege, und zwar:

a) durch subkutane Einimpfung,
b) durch Einspritzung in die Bauchhöhle,
c) durch intrakranielle Einimpfung,
d) durch Einspritzung direkt in eine Darmschlinge.

Bezüglich der Verfahren a und b ist nichts Besonderes zu erwähnen. Die intrakranielle Einspritzung geschah auch in der üblichen Weise: Das Tier wurde in Bauchlage befestigt; die Entfernung der Knochenscheibe geschah vermittels eines gewöhnlichen elektrisch getriebenen Kronentrepans; die Haemostase geschah durch warmes Wasser. Die

---

1) Es sei diesbezüglich erwähnt, daß Calamida bei seinen Extrakten (in physiologischer Kochsalzlösung) aus Taenia cucumerina und aus Taenia coenurus, welche er durch Berkefeld-Kerzen filtriert und im Vakuum bei 30° konzentriert hatte, folgende Reaktionen beobachtet hat:

Mit	
Quecksilberchlorid nach Ansäuerung	geringer Niederschlag
Phosphortungstensäure	reichlicher "
Phosphormolibdänsäure	geringer "
iodiertes Jodkalium	" "
Jodiquecksilber Kalium	leichte Trübung
Jodkadmium mit Kali und Schwefelsäure	sehr geringe Trübung
Jodwismut mit Kali und Salzsäure	geringer Niederschlag
Sulfocyankalium	nichts
Gerbsäure	Niederschlag
absoluter Alkohol	Niederschlag
" " mit Salzsäure angesäuert	reichlicher Niederschlag
Pikrinsäure	sehr reichlicher amorpher Niederschlag
konzentrierte Salzsäure	nichts
saures Quecksibernitrat	geringer Niederschlag
Biuretreaktion	positiv
Xanthoproteinreaktion	negativ
schwefelsaures Eisenoxydul mit Schwefel und Salpetersäure	kaum sichtbare rote Reaktion
Ameisensäure und Goldchlorür	positiv
destilliertes Wasser im Ueberschuß	nichts
schwefelsaures Ammoniak	Niederschlag
schwefelsaure Magnesia	reichlicher Niederschlag.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Oeffnung im Knochen wurde immer so klein wie möglich gemacht und mit einem mit geschmolzenen Paraffin (Schmelzpunkt = 42°) durchtränktem Wattebausch geschlossen. Danach wurde die Wunde mit drei Nahtschichten (Periost, Muscheln, Haut) geschlossen. Ich habe nie Narkotika angewendet, um nicht durch eine späte Nachwirkung derselben die Wirkung des eingeimpften Nucleoproteids zu verschleiern.

Die Einspritzung in eine Darmschlinge geschah ebenfalls vermittels einer kleinen Operation: Das Tier wurde in Rückenlage befestigt und die Haut sorgfältig rasiert, mit Alkohol abgewaschen und dann gründlich mich alkoholischer Jodtinktur bepinselt; danach wurde eine kleine Inzision in die Bauchdecken längs der Linea alba, etwas unterhalb des Nabels gemacht; natürlich habe ich die genaue Stelle für die Inzision je nach der Größe und der Art des Tieres verschieden gewählt. Nachdem ich eine Dünndarmschlinge bloßgelegt hatte, spritzte ich mit einer sehr dünnen hohlen Nadel die Flüssigkeit durch die Darmwand ein, legte die Schlinge wieder an ihren Platz und schloß durch mehrere geschichtete Nähte (Peritoneum, Muskeln usw.) die Wunde. Auch bei diesen Versuchen wurden die Tiere nie narkotisiert.

In den Fällen, wo eine beschränkte Menge der Flüssigkeit eingeführt wurde, geschah dies vermittels einer Spritze; in denen hingegen, wo eine größere Menge eingeführt werden sollte, wurde das gewöhnliche Verfahren angewendet, welches man zur Hypodermoklyse benutzt.

Die Flüssigkeit wurde stets mit einer Temperatur von 37° C eingeführt.

Der Zwischenraum zwischen zwei Inokulationen (wie bei der subkutanen und der intraperitonealen Behandlung) war gewöhnlich von 48 Stunden. In einigen Fällen jedoch, in welchen eine große Menge des Nucleoproteids eingeführt wurde, ließ ich vor der nachfolgenden Einimpfung einen größeren Zeitraum (72 Stunden und mehr) verfließen. Dieser größere Zwischenraum hatte den doppelten Zweck, eine längere Verfolgung der vermuteten Wirkung der Inokulation zu gestatten und eine Summierung der Wirkungen zu vermeiden.

Bei subkutanen und wiederholten Einimpfungen wurde jedesmal eine andere Stelle für die Einspritzung gewählt, um eventuell durch lokale Reaktion bedingte Komplikationen zu vermeiden.

Die eingeführte Nucleoproteidmenge ist in schematischer Weise in den Tabellen angegeben. Wie aus diesen ersichtlich ist, wurden in einigen Fällen beträchtliche Mengen eingeführt. Dabei habe ich mich immer nach dem Gewicht und der Größe des Tieres gerichtet. Wenn man die von mir angewendeten Dosen mit den von den anderen Autoren angewendeten Maximaldosen der Extrakte vergleicht, so sieht man, daß sie diese an wahrscheinlichem Trockengehalt weit übertreffen.

Die größte Extraktmenge wurde von Cao eingeimpft, welcher behauptet, es sei ihm gelungen, Kaninchen bis 200 ccm des Extraktes einzuspritzen. Dieser Extrakt wurde, wie ich bereits erwähnt, mit 200 g Taenia und 100 ccm Wasser hergestellt. Man muß aber berücksichtigen, daß die so hergestellte Emulsion, bevor sie eingespritzt wurde, durch ein Stück Leinewand und dann durch eine Chamberland-Kerze filtriert wurde.

Hohe Dosen haben auch Messineo (26 ccm des Extraktes beim Hunde), Messineo und Calamida (35 ccm des Extraktes beim Hunde; 20 ccm des konzentrierten Extraktes bei Meerschweinchen) und Mingazzini (50 ccm des Extraktes beim Hunde) angewendet. Die von mir angewendeten Dosen waren aber, wie gesagt, noch viel größer.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dabei habe ich jedoch gewisse Grenzen nicht überschritten, um nicht zu Befunden zu gelangen, welche nicht mehr als der Ausdruck einer allgemeinen Wirkung betrachtet werden konnten, sondern den Ausdruck einer allgemeinen Wirkung der Nucleoproteide als solche (Halliburton, Lilienfeld, Galeotti, Hammarsten, Herlitzka und Borrino, Guerrini) darstellten.

In den Tabellen (I, II, III), in welchen ich meine Versuchsprotokolle kurz zusammengefaßt habe, habe ich nur die in den einzelnen Fällen angewendeten Mengen des Nucleoproteids angegeben, und eine Beschreibung der beobachteten Erscheinungen beiseite gelassen, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil meine Beobachtungen in wenigen Worten zusammengefaßt werden können, nämlich folgendermaßen: Abgesehen von den lokalen Störungen, welche sich durch die mechanische Wirkung der Inokulation und durch eine lokale Reaktion des Organismus gegen das Nucleoproteid vollkommen erklären lassen, hat die Einspritzung des Nucleoproteids in keinem Falle Erscheinungen hervorgerufen, welche irgendwie die Annahme einer wenn auch nur leichten und vorübergehenden toxischen Wirkung hätten nahelegen können.

Da es sich um Versuche handelte, welche ein negatives Resultat ergeben haben, schien es mir genügend, in den Tabellen die von mir an-

Tabelle I.
Experimente mit Taenia solium.

No.	Gruppe	Tierart	Gewicht kg	Stelle der Einimpfung	Zahl der Einimpfungen	Menge des eingeimpften Nucleoproteids: Maximale Einzeldose g	Gesamtmenge: absolute Menge g	Gesamtmenge: Menge pro Kilo Tier g
1	a	Hund	10,10	Haut	10	1,00	5,05	0,50
2		„	7,20	Abdomen	8	1,50	5,76	0,80
3		„	8,10	Gehirn	1	—	0,81	0,10
4		„	7,00	Darm	1	—	5,60	0,80
5		Kaninchen	1,50	Haut	10	0,1	0,51	0,34
6		„	2,10	Abdomen	10	0,2	0,84	0,40
7		„	1,25	Darm	1	—	0,62	0,50
8		Meerschw.	0,48	Abdomen	6	0,04	0,12	0,25
9		„	0,47	Gehirn	1	—	0,028	0,06
10		„	0,40	Darm	1	—	0,16	0,40
11	b	Hund	16,20	Haut	16	2	18,30	1,13
12		„	8,10	Abdomen	8	2,20	9,72	1,20
13		„	9,15	Darm	1	—	9	1
14		Kaninchen	1,60	Abdomen	8	0,30	1,84	1,15
15		„	1,80	Gehirn	1	—	0,18	0 10
16		Meerschw.	0,50	Haut	10	0,02	0,12	0,24
17		„	0,51	Abdomen	6	0,05	0,15	0,30
18	c	Hund	9,20	Abdomen	6	2,50	13,80	1,50
19		„	10,10	Gehirn	1	—	1,51	0,15
20		„	6,15	Darm	1	—	6,80	1,10
21		Kaninchen	1,80	Haut	16	0,2	1,97	1,09
22		„	2,00	Darm	1	—	1,20	0,60
23		Meerschw.	0,47	Abdomen	5	0,06	0,16	0,35
24		„	0,56	Gehirn	1	—	0,045	0,08

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II.

Experimente mit Taenia serrata.

No.	Gruppe	Tierart	Gewicht	Stelle der Einimpfung	Zahl der Einimpfungen	Menge des eingeimpften Nucleoproteids		
						Maximale Einzeldose	Gesamtmenge	
							absolute Menge	Menge pro Kilo Tier
			kg			g	g	g
25	a	Hund	7,10	Haut	6	2	8,52	1,20
26		„	9,10	Abdomen	10	2,60	18,20	2
27		„	11,10	Gehirn	1	—	1,70	0,16
28		„	6,10	Darm	1	—	7	1,15
29		Kaninchen	8,20	Haut	6	0,40	1,84	1,15
30		„	1,30	Abdomen	8	0,45	1,60	1,25
31		„	1,70	Darm	1	—	1,70	1
32		Meerschw.	0,40	Haut	7	0,03	0,12	0,30
33		„	0,51	Abdomen	14	0,02	0,18	0,35
34		„	0,48	Gehirn	1	—	0,048	0,10
35	b	Hund	8,20	Haut	8	3	16,4	2
36		„	7,20	Abdomen	10	3,10	21,6	3
37		„	10,50	Darm	1	—	12,6	1,20
38		Kaninchen	1,20	Abdomen	6	0,50	1,68	1,40
39		„	1,70	Gehirn	1	—	0,2	0,12
40		„	2,10	Darm	1	—	2,31	1,10
41		Meerschw.	0,60	Abdomen	12	0,03	0,24	0,40
42		„	0,40	Darm	1	—	0,32	0,80

Tabelle III.

Experimente mit Dipylidium caninum.

No.	Gruppe	Tierart	Gewicht	Stelle der Einimpfung	Zahl der Einimpfungen	Menge des eingeimpften Nucleoproteids		
						Maximale Einzeldose	Gesamtmenge	
							absolute Menge	Menge pro Kilo Tier
			kg			g	g	g
43	a	Hund	9,20	Haut	2	3,50	27,6	3
44		„	6,10	Abdomen	10	3,20	21,35	3,50
45		„	12,10	Darm	1	—	18,15	1,50
46		Kaninchen	1,30	Haut	6	0,6	2,6	2
47		„	1,50	Darm	1	—	2,4	1,50
48		Meerschw.	0.40	Abdomen	10	0,03	0,18	0,45
49		„	0,55	Gehirn	1	—	0,06	0,12
50	b	Hund	5,30	Abdomen	10	3,50	21,2	4
51		„	7,80	Gehirn	1	—	1,50	0,2
52		„	9,80	Darm	1	—	20,6	2,10
53		Kaninchen	1,40	Abdomen	6	0,60	2,94	2,10
54		„	1,60	Gehirn	1	—	0,22	0,14
55		Hund	0,45	Haut	5	0,06	0,18	0,40
56		„	0,58	Darm	1	—	0,50	1

gewendeten Maximaldosen anzugeben. Ich habe auch in jedem einzelnen Fall die Zahl der Inokulationen angegeben, weil aus derselben deutlich hervorgeht, daß jede Immunisierungswirkung auszuschließen ist.

Die Nichtgiftigkeit des Nucleoproteids wurde aus der objektiven Beobachtung der Versuchstiere entnommen. Wie gesagt, zeigten die

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Tiere in keinem Falle Krankheitserscheinungen, und noch weniger Symptome spezifischer Natur. Die einzigen Erscheinungen, die ich beobachten konnte, waren folgende:

a) Bei subkutaner Einspritzung: lokale Reaktionserscheinungen. In den Fällen, wo die eingespritzte Einzeldosis eine große war, beobachtete ich auch an der Injektionsstelle einen Anfang von regressiven Erscheinungen. Dies geschieht aber bekanntlich (Galeotti, Guerrini u. a.) bei allen Nucleoproteiden.

b) Bei intraabdominaler Einimpfung: einige Reaktionserscheinungen allgemeiner, d. h. nicht spezifischer Natur, welche bei der Autopsie nachgewiesen wurden.

c) Bei der Einspritzung in eine Darmschlinge: stellenweise eine leichte Diarrhöe.

d) Bei der intrakraniellen Inokulation: eine leichte und vorübergehende Benommenheit, welche stets innerhalb $^1/_2$—2 Stunden verschwand.

Offenbar kann diesen Erscheinungen keine Bedeutung zugeschrieben werden. Wenn man bedenkt, wie hohe Maximaldosen angewendet worden sind (Tabelle IV), so muß man zugeben, daß, wenn das Nucleoproteid tatsächlich eine toxische Wirkung entfaltet hätte, ganz andere, d. h. viel schwerere Erscheinungen hätten auftreten müssen.

Tabelle IV.

Eingespritzte Maximaldosen des Nucleoproteids.

Tier	Intraabdominale Inokulationen				subkutane Inokulationen				Inokulationen in den Darm				Inokulationen ins Gehirn			
	Maximale Zahl	Maximaldosis			Maximale Zahl	Maximaldosis			Maximale Zahl	Maximaldosis			Maximale Zahl	Maximaldosis		
		auf einmal	im ganzen	pro Kilo		auf einmal	im ganzen	pro Kilo		auf einmal	im ganzen	pro Kilo		auf einmal	im ganzen	pro Kilo
Hund	10	3,50	21,35	4	16	3,50	27,6	3	—	—	20,6	2,10	—	—	1,70	0,20
Kaninchen	10	0,60	2,94	2,10	16	0,60	2,6	2	—	—	2,4	1,5	—	—	0,22	0,14
Meerschw.	14	0,06	0,24	0,45	10	0,06	0,18	0,40	—	—	0,5	1	—	—	0,066	0,12

Um jedoch ein Grundkriterium zur Beurteilung des Zustandes der Tiere zu gewinnen, wurden diese systematisch alle 48 Stunden gewogen. Dabei beobachtete ich aber, daß die Tiere während des Experimentes keine bemerkenswerten Gewichtsänderungen, wenigstens nicht im Sinne einer Abnahme, zeigten, ja sogar in einzelnen Fällen an Gewicht zunahmen.

Das Verhalten des Gewichtes habe ich in tabellarischer Form (Tabelle V) dargestellt. Natürlich sind in dieser Tabelle nur die größten Schwankungen des Gewichtes eingetragen.

Um einen weiteren Anhaltspunkt zur Beurteilung der Wirkung der Behandlung zu gewinnen, habe ich in einem Teil der Fälle (subkutane und intraperitoneale Inokulationen) die qualitative und quantitative Blutuntersuchung ausgeführt. Hierzu wurde ich durch verschiedene Betrachtungen veranlaßt, indem einerseits den Cestoden die Eigenschaft zugeschrieben worden ist, die Blutformel quantitativ (siehe oben) und qualitativ (Limasset, Loeper, Buklers, Weil u. a.) zu verändern, und andererseits die fortgesetzte Einführung von Nucleoproteid bekanntlich (Guerrini) die Zahl der roten und der weißen Blutkörperchen mächtig beeinflussen können. Ich beobachtete aber bei keinem meiner Versuchstiere Veränderungen der Blutformel.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle V.
Schwankungen des Gewichts.

Tiere		Gewicht		Unterschied	
Art	No. im Versuchsprotokoll	Beim Beginn des Versuches	Am Ende des Versuches	+	—
Hund	1	10,10	10,3	0,200	
„	26	9,10	9,2	0,100	
„	37	10,5	10,35		0,150
„	50	5.3	5,22		0,80
Kaninchen	14	1,6	1,56		0,40
„	21	1,8	1,86	0,60	
„	30	1,3	1,325	0,25	
„	28	1,2	1,175		0,25
Meerschweinchen	8	0,48	0,50	0,20	
„	16	0,50	0,485		0,15
„	23	0,47	0,505	0,35	
„	55	0,45	0,420		0,30

Die größten Schwankungen, welche ich beobachtete, habe ich in Tabelle VI dargestellt.

Tabelle VI.
Blutbefund.

Tier		6 Stunden vor der 1. Inokulation	6 Stunden nach der letzten Inokulation	Unterschied	
Art	Protokoll-No.			+	—
Hund	1	5 550 000	5 700 000	150 000	
„	18	5 480 000	5 550 000	70 000	
„	37	5 630 000	5 500 000		130 000
Kaninchen	14	6 600 000	6 500 000		100 000
„	21	6 550 000	6 700 000	150 000	

Keines der Tiere starb während der Versuche. Sie wurden alle verschiedene Zeit nach der letzten Inokulation getötet und dann nekroskopiert. Aus der Autopsie ergaben sich nie Erscheinungen, welche irgendwie eine spezifische Bedeutung hätten haben können. Als einziger Befund waren in einigen Fällen (subkutane und intraperitoneale Einspritzungen) lokale Reaktionserscheinungen ganz allgemeiner Art zu beobachten, welche nicht auf die spezifische, sondern auf die chemische Natur des angewendeten Materials zurückzuführen sind.

* * *

Ich kann somit die Ergebnisse meiner Untersuchungen in dem Sinne zusammenfassen, daß **die Einführung des Cestodennucleoproteids, auf welchem Wege sie auch geschah, in keinem Fall spezifische Krankheitserscheinungen und, noch weniger, Vergiftungssymptome zur Folge hatte.**

Meine Resultate sind eindeutig, und es ist über dieselben hier kein Zweifel möglich. Meine 56 Tierversuche führen alle zu einer und derselben negativen Schlußfolgerung.

Auch können meine negativen Resultate offenbar nicht auf sonstige, von den Eigenschaften des Nucleoproteids unabhängige Einflüsse zurück-

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

geführt werden. So können die negativen Ergebnisse nicht zurückgeführt werden:

a) auf die besondere angewendete Cestodenart, weil ich verschiedene Arten untersuchte und bei allen zu einem und demselben Resultat kam;

b) auf besondere Zustände des Cestoden, aus welchem das Nucleoproteid isoliert wurde, weil mit den aus verschiedenen Gruppen von Helminthen isolierten Nucleoproteiden dieselben Resultate erzielt wurden;

c) auf die Herstellungsweise des Nucleoproteids, weil dieses in der üblichen Weise (Wooldridge) hergestellt wurde und weil das erhaltene Nucleoproteid stets die dieser Substanz eigenen chemischen und biologischen Reaktionen aufgewiesen hat;

d) auf eine ungenügende Menge des inokulierten Nucleoproteids, weil auch bei Anwendung ganz hoher Dosen (s. Tab. IV) das Resultat dasselbe war;

e) auf die Einführungsweise des Nucleoproteids, weil dieselbe auf verschiedenen Wegen geschah, und das Resultat sowohl infolge einer einzigen, wie infolge wiederholter Inokulation negativ blieb;

f) auf die Art des Versuchstieres, weil verschiedene Tierarten, und zwar sowohl solche angewendet wurden, die den Parasiten normalerweise bewirten können, wie solche, bei denen dies nicht der Fall ist;

g) auf die Körperstelle, in welche die Einimpfung stattfand, weil verschiedene Stellen versucht wurden und das Resultat dabei stets negativ war.

Ich kann also das negative Resultat aller meiner Versuche nicht anders als durch die Annahme erklären, daß das Nucleoproteid der Cestoden keine Giftwirkung besitzt.

Literatur.

1) Askanazy, Ueber Bothriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung von Megaloblasten. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27. p. 494.)
2) Babes, Ueber den Bothriocephalus latus und die Bothriocephalenanämie. (Virch. Arch. Bd. 141. 1895. p. 204.
3) Bernabò, Sull'azione negli animali dell'estratto di Taenia saginata. (Sperimentale. Vol. 60. 1906. p. 611.
4) Blanchard, Substances toxiques produites par les parasites animaux. (Arch. de Parasitol. T. 10. 1906. p. 84.)
5) Botkine, De l'anémie pernicieuse. (Arch. slaves de Biologie. 139. 1886.)
6) Boycott, A note on the poisonousness of worms. (The Journ. of Pathol. Vol. 10. 1905. p. 383.)
7) Bruhn-Fahraeus, Two fall of Bothriocephalus anemia. (Hygiea. Vol. 58. 1896. p. 561.
8) Calamida, Ulteriori ricerche sul veleno delle Tenie. (Riforma medica. Vol. 3. 1901.(
9) Cao, La pretesa tossicità del succo degli elminti intestinali. (Riforma medica. Vol 3. 1901.)
10) Dantec, Le, Recherches experimentales demonstrant la non toxicité du Taenia inerme. (Compt. rend. Soc. de Biol. 17 janv. 1905.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

11) Dehio, Blutuntersuchungen bei der durch Phthisis pulmonum, Carcinom, Syphilis und Bothriocephalus latus bedingten Anämie. (Petersburger med. Wochenschr. 1891. p. 1.)
12) Dastre et Stassano, Existence d'une antikynase chez les parasites intestinaux. (Compt. rend. Soc. de Biol. 24 janv. 1903.)
13) Ehrlich, Anämie und Leukämie. (Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. Bd. 8. 1898. p. 94.)
14) Fedorow, L'anémie bothriocephalique. (Arch. de Parasitol. T. 6. 1902. p. 207.)
15) Galeotti, Azione dei nucleoproteidi sulle cellule e sui tessuti. (Lo Sperimentale. Vol. 54. 1900. p. 5.)
16) Guerrini, Dell'azione dei nucleoproteidi sulle cellule del parenchima epatico. (Riforma medica. Vol. 19. p. 20.) — Dell'azione del nucleoproteide di sangue eterogeneo sul numero e la proporzione dei globuli rossi e dei globuli bianchi. (Gaz. degli Osped. 1903. p. 80.) — Di un siero emolitico ed emotossico ottenuto per iniezioni di nucleoproteide. (Riv. crit. di clinica med. Vol. 4. p. 36.)
17) Herlitzka e Borrino, Ricerche sull'azione chimicofisiologica dei nucleoproteidi e dei nucleoistoni. (Giorn. dell'Accad. di Med. di Torino. Vol. 6. 1902. p. 17.) — Ricerche sull'azione biochimica di alcuni nucleoistoni e nucleoproteidi. (Sperimentale. Vol. 56. p. 5—6.)
18) Jammes et Mandoul, Sur l'action toxique des vers intestinaux. (Compt. rend. Acad. des Sc. 27 juin 1904.) — Sur les propriétés bactéricides des sucs helminthiques. (Compt. rend. Acad. des sc. 25 juillet 1904.)
19) Joyeux, Recherches sur le pouvoir antibacterien de l'extrait de cestodes. (Arch. de Parasitol. T. 11. 1907. p. 3.)
20) v. Linstow, Die durch tierische Parasiten erzeugten toxischen Stoffe. (VIII. Intern. tier. Kongr. Budapest 1906.)
21) Martinov, Ueber die Frage der Helminthiasis. [Russisch.] (Vratch. 1893. p. 49.)
22) Messineo, Sul veleno contenuto in alcune tenie dell'uomo. (Rassegna internaz. della Med. mod. Vol. 1. 1900. p. 21—22.)
23) Messineo e Celamida, Sul veleno della tenia. (Rif. medica. Vol. 3. 1901. p. 171.)
24) Mingazzini, Sul modo col quale le Tenie aderiscono alla mucosa intestinale. (Bull. R. Accad. Gioenia. Vol. 56. 1898.) — Osservazioni generali sul modo di adesione dei Cestodi alla parete intestinale. (Arch. ital. de Biol. Vol. 32. p. 3.) — Ricerche sul veleno degli elminti intestinali. (Rass. internaz. della Medic. moderna. Vol. 2. 1901. p. 6. 81.) — Sulla esistenza di una secrezione emessa dalla superficie dei cestodi adulti. (Rendic. Accad. dei Lincei. Vol. 10. 1901. p. 2. 307.)
25) Möller, Studier öfver de histologiska förändringarna i digestionskanalen vid. den perniciösa anämia och sarskildt vid. Bothriocephalusanämia. (Helsingfors Akademisk. Afhandling. III. Bd. 8. p. 894.)
26) Perroncito, Les substances toxiques produites par des parasites animaux. (VIII. Congr. intern. de méd. vétér. Budapest 1905.)
27) Picou et Ramond, Action bactéricide de l'extrait de ténia inerme. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 199. p. 176.)
28) Reymond, Etude de l'anémie pernicieuse progressive. [Thése de Lyon.] 1887. 45 pp.
29) Schaumann und Talquist, Ueber die Blutkörperchen auflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurms. (Dtsche med. Wochenschr. 1908. 19. Mai.) — Ueber die Ursachen der Bothriocephalusanämie. (Arch. f. exper. Pathol. Bd. 57. 1907.)
30) Shapiro, Heilung der Biermerschen perniziösen Anämie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. p. 416.)
31) Tavernari, Sulla pretesa azione antibatterica dell'estratto di Tenia mediocanellata. Soc. med. chirurg. Modena. 30 genn. 1901.)
32) Vlaiev, Sull'azione del Bothriocephalus latus nell'anemia perniciosa. [Russisch.] (Vratch. 1894. Bd. 29. p. 25.)
33) Wiltschur, Zur Pathogenese der progressiven perniziösen Anämie. (Dtsche med. Wochenschr. 1893. p. 754.)
34) Zinn, Tödliche Anämie durch Bothriocephalus latus. (Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 15.)

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:40 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Die Wirkung des Influenza-Endotoxins und des Serums von mit demselben vergifteten Tieren auf die isolierten Arterien und Venen.

[Aus der mediz. Klinik von Genua; Direktor: Prof. E. Maragliano.]

Experimentelle Untersuchungen.

Von Prof. **G. Ghedini** und Dr. **G. Breccia.**

Mit 6 Kurven.

Einer von uns (Ghedini) hatte schon früher verschiedene, unter Mitarbeit von Livierato und Mascherpa ausgeführte Untersuchungen zwecks klinischer Studien der funktionellen Modifikationen des Kreislaufsapparates bei Influenzakranken vorgelegt, deren Aetiologie sicher experimentell festgestellt worden war.

In erster Reihe fand man mannigfaltige Veränderungen des Herzrhythmus, der Regelmäßigkeit der systolischen Kraft, des peripherischen Blutdrucks, des Tonus und der Elastizität der Gefäße usw., sei es direkt, sei es durch ein besonderes Verfahren, das solche Veränderungen aufzudecken imstande war, wenn sie versteckt waren.

In zweiter Reihe beobachtete man Veränderungen des Rhythmus, Verminderung und sogar Stillstand der Herzkontraktion usw. an isolierten tierischen Herzen, durch welche man entweder Toxin oder Serum von Leicht- oder Schwererkrankten in verschiedenen Stadien der Krankheit laufen ließ.

Solche Untersuchungen nahm ich unter Beteiligung von Dr. Breccia in folgender Weise vor:

I. Serie.

In dieser ersten einleitenden Serie von Untersuchungen haben wir uns vorgenommen, die Aufzeichnung der Arterien und Venen zu bestimmen, welche eingetaucht wurden

a) in Ringers Flüssigkeit,
b) in Serum von normalen Kaninchen,
c) in 0,5-proz. Karbollösung.

Die Carotis vom frisch geschlachteten, jungen Ochsen wurde senkrecht gegen ihre Längsachse geschnitten, so daß Ringe von 0,5 ccm Länge entstanden.

Diese Ringe wurden in ca. 10 cm lange, 2 cm breite Glasröhren eingeführt, welche die genannten Flüssigkeiten enthielten. An den beiden Durchschnittsenden des Ringes waren zwei dünne Fäden aus Hanf angebunden. Einer hielt den Ring am Glashaken fest, der aus dem Grunde der Röhre hervorragte; der andere, entgegengesetzte war in Verbindung mit dem kurzen Arme eines sehr leichten und beweglichen Hebels gesetzt, welcher auf den Zylinder eines Apparates von Ludwig Baltzer schrieb, der eine Geschwindigkeit von 14 Minuten per Drehung aufwies. Um die Temperatur in den Röhren auf 37° zu erhalten, waren dieselben in ein regulierbares Wasserbad versenkt. Der schreibende Hebel trug an seinem langen Arme ein Gewicht von 2—3 g. Indem man die schreibenden Hebel übereinander setzte, konnten zwei Sphygmogramme

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gleichzeitig geschrieben werden. Die auf solche Weise erhaltenen Aufzeichnungen zeigen in einer ersten, 15—20 Minuten dauernden Periode (Senkungsperiode) eine mehr oder weniger beachtenswerte Verlängerung des Arterienringes. Diese Verlängerung ist in der Aufzeichnung durch leicht herabsteigende Stufen ausgedrückt, von welchen jede dem Querabstand in der Senkungslinie entspricht, der in einer bestimmten Stillstandsperiode des Zylinders (5 Minuten) entsteht. Die Senkung beträgt gewöhnlich 2–3 mm in toto.

Es folgt hierauf eine zweite Periode (Mittel- oder stationäre Periode), während welcher die Arterie unbeweglich und die Linie des Sphygmogramms gerade oder der Abszisse parallel bleibt. Endlich folgt eine dritte Periode (Schlußperiode), in welcher die Arterie entweder unbeweglich bleibt, oder zur Kontraktur und demzufolge zur Verkürzung ihres Durchschnitts neigt. Dies drückt sich in der Aufzeichnung durch kleine, aufsteigende Stufen aus.

Wenn dieses Aufsteigen stattfindet, beträgt es etwa 1—2 mm.

Wir haben diese Resultate gleicherweise mit den verschiedenen, in die dreierlei Flüssigkeiten getauchten Arterien erreicht, so daß wir berechtigt sind, zu glauben, daß sie als physiologisch gelten können, da, wie bekannt, Ringers Flüssigkeit und das gewöhnliche Serum ausgezeichnete, die isolierten Gewebe erhaltende Mischungen sind, welche keinen störenden Einfluß auf dieselben ausüben und nach unseren Erfahrungen von gleicher Wirkung wie die 0,5-proz. Karbollösung ist.

Um zur Erklärung der Genesis der Morphologie überzugehen, d. h. zur Genesis der Modifikationen der Arterien, so ist zu bemerken, daß die in der ersten Versuchsperiode aufgefundenen Modifikationen sicher von einer dazwischen gekommenen Erschöpfung der Kontraktilität und Spannkraft der Arterien stammen, welche vor Beginn der Aufzeichnung durch die zur Vorbereitung der Proben nötigen Bereitungsbehandlungen gereizt worden waren.

Durch dieses Phänomen sinken manchmal Kontraktilität und Spannkraft unter das Normale, wie es die in der dritten Periode beobachteten Modifikationen beweisen. Diese Modifikationen stammen aus der Neigung der Arterien, zu ihren gewöhnlichen Kontraktilitäts- und Spannkraftzuständen zurückzukehren.

Wie gesagt, wurden gleiche Erfahrungen gemacht, als wir die Arterien durch Ochsengurgelvenen ersetzten. Die von diesen erhaltenen Aufzeichnungen unterscheiden sich von denen der Arterien dadurch, daß die Anfangsperiode des Herabsinkens entweder fehlt, oder daß sie doch viel kürzer und leichter ist (in toto 0,5—1 mm als Maximum). Dieser folgt gewöhnlich eine einzige stationäre Periode; nur ausnahmsweise konnte man zum Schlusse ein leichtes Aufsteigen, ebenfalls von 0,5—1 mm, bemerken.

Wir erachten sowohl das Herabsinken als auch das Hinaufsteigen für den Ausdruck von Phänomenen, welche im Innern der Aderwand aus gleichen Gründen wie in den Arterien stattfinden, so daß es uns überflüssig scheint, hier deren Entstehungserklärungen zu wiederholen.

II. Serie.

Für diese zweite Serie von Untersuchungen haben wir uns vorgenommen, die Aufzeichnung der isolierten Arterien zu bestimmen, welche den Einwirkungen der Influenzabacillen-Endotoxine unterworfen sind [1]).

1) Dieses Material wurde von Prof. Ghedini nach der schon in den vorhergehenden Arbeiten beschriebenen Prozedur präpariert.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zwei Ringe der nämlichen Carotisarterie eines frisch geschlachteten Ochsen wurden in zwei verschiedene, Ringersche Flüssigkeit enthaltende Röhren eingeführt und nach der gewöhnlichen Methode mit dem schreibenden Hebel verbunden.

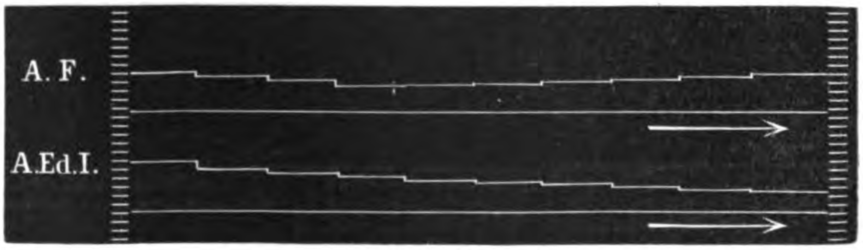
Als das Ende der ersten Periode, des Sinkens, und das Beginnen der zweiten, stationären Periode festgestellt waren, führte man mittels Pipetten in die eine Glasröhre Influenzaendotoxin und in die andere 0·5-proz. Karbollösung, beide zu 37° in untereinander und mit Ringers Flüssigkeit gleichen Mengen ein.

Hierauf überwachte man die sphygmographischen Aufzeichnungen $1^1/_2$ oder 2 Stunden lang. Man ließ den Zylinder sich alle 5 resp. 10 Minuten drehen, wenn die Veränderungen entweder sehr langsam und kurz, oder nicht bemerkenswert waren.

Die Aufzeichnung der in die Mischung „Ringersche Flüssigkeit" und Karbolsäurelösung gebrachten Arterie schien von den anderen, einzeln erzielten und schon beschriebenen nicht verschieden. Man erhielt eine Anfangsperiode leichten Herabsinkens in toto von 1 mm und somit eine Periode ziemlich bedeutenden Hinaufsteigens (in toto 2 mm), während welch letzterer die Durchschnitte der Arterien merklich zusammenschrumpften, d. h. die Arterie erlangte ihre Spannkraft und Kontraktilität zurück.

Die Aufzeichnung der Arterie, welche in die Mischung „Ringersche Flüssigkeit und Influenzaendotoxin getaucht wurde, zeigte während einer ersten, ungefähr 1-stündigen Periode eine beständige, wachsende Neigung, gegen die Abszisse herabzusinken; während der folgenden erhält sie sich stationär. Diese Senkung erreicht in toto 4 mm, und scheint uns der Ausdruck bereits erklärter, arterieller Phänomene zu sein, d. h. einer beständigen und wachsenden Abnahme der Kontraktilität und Spannkraft der Arterienwand.

Die nun beschriebenen Sphygmogramme sind nach dem Original No. 1 reproduziert, mit einigen Modifikationen des Einschnittes, welche dazu dienen, sie genauer darzustellen. Sie wurden genau übereinander gesetzt, verhältnismäßig verkleinert, und es wurde zuerst die Millimeterskala angebracht.



Kurve I.

Bei wiederholter Probe unter gleichem Vorgehen ergaben sich analoge Ergebnisse, so daß wir glauben, begründetermaßen annehmen zu können, daß die Influenzaendotoxine in den mit ihnen behandelten isolierten Arterien die Spannkraft und Kontraktilität verändern und vermindern.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

III. Serie.

In dieser dritten Serie wurden die sphygmographischen Aufzeichnungen isolierter, der Wirkung des Serums von mit Influenzaendotoxin vergifteten Kaninchen ausgesetzter Arterien vorgenommen [1]).

Zwei Ringe der Carotis eines frisch geschlachteten Ochsen wurden getrennt in zwei, Ringersche Flüssigkeit enthaltende Glasröhren gebracht und dann in der gewöhnlichen Art mit dem schreibenden Hebel in Verbindung gesetzt.

Als die erste Periode des Herabsinkens vollendet und die zweite, stationäre begonnen hatte, goß man mittels Pipetten in eine Glasröhre Serum von vergifteten, in die andere Serum von normalen Kaninchen, beide zu 37^0 und in Menge untereinander und mit der Ringerschen Flüssigkeit gleich.

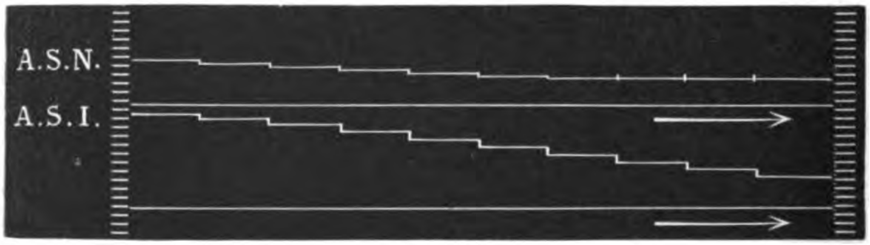
Hierauf beobachtete man die Aufzeichnungen:

Die Drehung des Zylinders erfolgte von 5 zu 5, manchmal von 10 zu 10 Minuten.

Die Aufzeichnung der Arterie, welche in die Mischung Ringersche Flüssigkeit und Serum von normalen Kaninchen getaucht wurde, schien von den anderen einzeln erzielten und schon beschriebenen nicht verschieden. Man beobachtete eine Anfangsperiode leichten Herabsinkens (in toto 1,5 mm), nach welcher eine stationäre Periode folgte, welche bis zum Schlusse des Experimentes dauerte.

Die Aufzeichnung der in die Mischung Ringersche Flüssigkeit und Serum von vergifteten Kaninchen gebrachten Arterie zeigte eine beständige, wachsende Neigung, während einer ersten, ungefähr 15 Minuten dauernden Periode gegen die Abszisse herabzusinken; während der folgenden verhielt sie sich stationär. Diese Senkung erreichte in toto 7 mm, und scheint uns der Ausdruck von bereits erklärten, arteriischen Phänomenen zu sein, d. h. einer beständigen und wachsenden Abnahme der Kontraktilität und Spannkraft der Arterienwand.

Die beschriebenen Aufzeichnungen sind in der gewöhnlichen Weise (No. 2) reproduziert.



Kurve II.

Bei wiederholter Probe unter gleichem Vorgehen ergaben sich analoge Ergebnisse, so daß wir glauben, begründetermaßen annehmen zu können, daß das Serum von mit Influenzaendotoxin vergifteten Kaninchen bei den mit ihnen behandelten isolierten Arterien die Spannkraft und Kontraktilität verändert und vermindert.

1) Die Kaninchen, welche dieses Serum lieferten, erhielten in einem Zeitraum von 3 Monaten 15 Einspritzungen von 10—15 ccm Endotoxin.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

IV. Serie.

Für diese IV. Serie von Untersuchungen wollen wir die Aufzeichnung der isolierten Arterien bestimmen, welche den Einwirkungen der Toxine von B. coli und B. typhi unterworfen sind.

Zwei Ringe der nämlichen Carotisarterie eines frisch geschlachteten Ochsen wurden in zwei verschiedene, Ringersche Flüssigkeit enthaltende Röhren eingeführt und nach der gewöhnlichen Methode mit dem schreibenden Hebel verbunden.

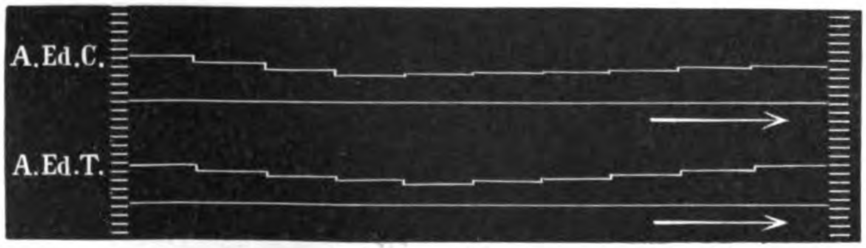
Als das Ende der ersten Periode des Sinkens und das Beginnen der zweiten stationären Periode festgestellt waren, führte man in die eine Glasröhre B. coli-Endotoxin und in die andere B. typhi-Endotoxin, beide zu 37°, in untereinander und mit Ringers Flüssigkeit gleichen Mengen ein.

Hierauf überwachte man die Aufzeichnungen. Die Drehung des Zylinders erfolgte in den gewöhnlichen Zwischenräumen.

Die Aufzeichnung der in eine Mischung von Ringerscher Flüssigkeit und Coli-Endotoxin getauchten Arterie zeigte während der ersten, ca. 15 Minuten dauernden Periode eine Neigung zum Herabsinken. Die Senkung betrug 2 mm. Dieser Periode folgte eine 20 Minuten dauernde stationäre und dieser eine dritte des Steigens, welche ungefähr 20 Minuten dauerte. Die Steigung betrug 1 mm.

Die Aufzeichnung der in eine Mischung von Ringerscher Flüssigkeit und B. typhi-Endotoxin getauchten Arterie zeigte während der ersten, ca. 20 Minuten dauernden Periode eine Neigung zum Herabsinken. Die Senkung betrug auch 2 mm. Dieser Periode folgte eine 10 Minuten dauernde stationäre und dieser eine dritte des Steigens, welche ungefähr 30 Minuten dauerte. Die Steigung betrug 2 mm.

Die hier beschriebenen Aufzeichnungen sind in gewöhnlicher Weise (No. 3) reproduziert.



Kurve III.

Bei wiederholter Probe unter gleichem Vorgehen ergaben sich analoge Ergebnisse, so daß wir glauben, begründetermaßen annehmen zu können, daß die B. coli- und B. typhi-Endotoxine bei den mit ihnen behandelten isolierten Arterien die Spannkraft und Kontraktilität verändern und vermindern.

Die Wirkung ist jedoch sehr leicht und vorübergehend, so daß das Gefäß bald in den vorherigen physiologischen Zustand zurückkehren kann.

V. Serie.

In dieser V. Serie von Untersuchungen wollen wir die Aufzeichnung der isolierten Venen bestimmen, welche der Einwirkung der Influenzabacillen-Endotoxine unterworfen sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zwei Ringe der nämlichen Jugularisvene eines frisch geschlachteten Ochsen wurden in zwei verschiedene, Ringersche Flüssigkeit enthaltende Röhren eingeführt und nach der gewöhnlichen Methode mit dem schreibenden Hebel verbunden.

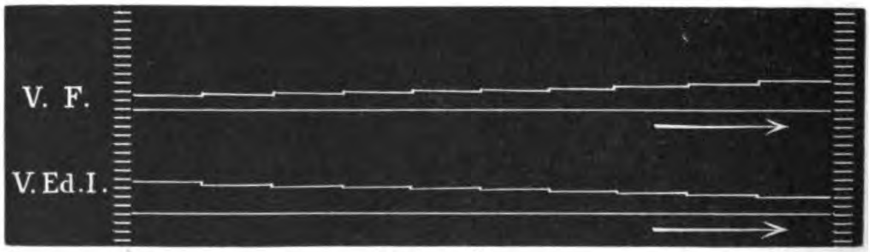
Als das Ende der ersten Periode des Sinkens und das Beginnen der zweiten stationären Periode festgestellt waren, brachte man in die eine Glasröhre Influenza-Endotoxin und in die andere 0,5-proz. Karbollösung, beide zu 37°, in untereinander und mit Ringers Flüssigkeit in gleichen Mengen. Hierauf überwachte man die Aufzeichnungen $1^1/_2$ oder 2 Stunden lang. Man ließ den Cylinder sich alle 5 resp. 10 Minuten drehen, wenn die Veränderungen entweder sehr langsam und kurz oder nicht bemerkenswert waren.

Die Aufzeichnung der in die Mischung Ringersche Flüssigkeit und Karbollösung gebrachten Vene schien von den anderen, einzeln erzielten und schon beschriebenen nicht verschieden. Man erhielt eine erste, ca. 10 Minuten dauernde, stationäre Periode, nach welcher man eine Neigung zum Steigen beobachtete. Die Steigung betrug 1 mm in toto.

Während dieser Periode neigt die Vene zur Verkürzung ihres Durchschnitts, und ihre Kontraktilität und Spannkraft nimmt zu.

Die Aufzeichnung der in die Mischung Ringersche Flüssigkeit und Influenza-Endotoxin gebrachten Vene zeigte eine beständig wachsende Neigung, während einer ersten einstündigen Periode gegen die Abszisse herabzusinken; während der folgenden verhielt sie sich stationär. Diese Senkung erreichte in toto 3 mm, und scheint uns der Ausdruck der bereits erklärten Phänomene zu sein, d. h. einer beständigen und wachsenden Abnahme der Kontraktilität und Spannkraft der Aderwand.

Die nun beschriebenen Aufzeichnungen sind wie gewöhnlich (No. 4) reproduziert.



Kurve IV.

Bei wiederholter Probe unter gleichem Vorgehen ergaben sich analoge Ergebnisse, so daß wir glauben, annehmen zu können, daß die Influenza-Endotoxine bei den mit ihnen behandelten isolierten Venen die Spannkraft und Kontraktilität verändern und vermindern.

VI. Serie.

In dieser VI. Serie von Untersuchungen bringen wir die Aufzeichnungen der isolierten Venen, welche der Einwirkung des Serums von mit Influenza-Endotoxin vergifteten Kaninchen unterworfen sind.

Zwei Ringe der Jugularisvene von einem frisch geschlachteten Ochsen wurden getrennt in zwei, Ringersche Flüssigkeit enthaltende Glasröhren gebracht und dann wie gewöhnlich mit dem schreibenden Hebel in Verbindung gebracht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Als die erste Periode des Herabsinkens vollendet und die zweite stationäre begonnen hatte, goß man in eine Glasröhre Serum von vergifteten, in das andere Serum von normalen Kaninchen, beide zu 37^0 und in gleicher Menge untereinander und mit der Ringerschen Flüssigkeit.

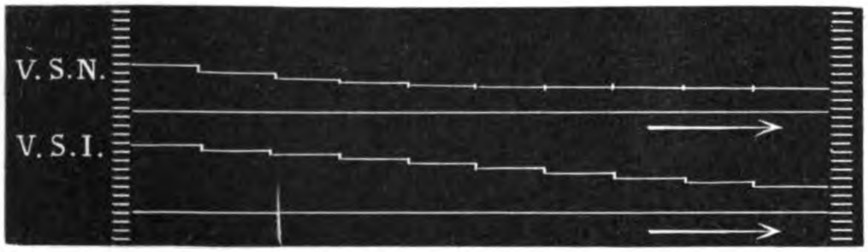
Hierauf beobachtete man die Aufzeichnungen.

Die Drehung des Cylinders erfolgte von 5 zu 5, manchmal von 10 zu 10 Minuten.

Die Aufzeichnung der Vene, welche in die Mischung Ringersche Flüssigkeit und Serum von normalen Kaninchen getaucht wurde, schien von den anderen, einzeln erzielten und schon beschriebenen nicht verschieden. Man beobachtete eine Anfangsperiode leichten Herabsinkens (in toto 2 mm), nach welcher eine stationäre Periode folgte, welche bis zum Schlusse des Experimentes dauerte.

Die Aufzeichnung der in die Mischung Ringersche Flüssigkeit und Serum von vergifteten Kaninchen gebrachten Vene zeigte eine beständig wachsende Neigung, während einer ungefähr 50 Minuten dauernden Periode herabzusinken; während der folgenden verhielt sie sich stationär. Diese Senkung erreichte in toto 5 mm, und scheint uns der Ausdruck von bereits erklärten Phänomenen zu sein, d. h. einer beständigen und wachsenden Abnahme der Kontraktilität und Spannkraft der Aderwand.

Die beschriebenen Aufzeichnungen sind wie gewöhnlich (No. 5) reproduziert.



Kurve V.

Bei wiederholter Probe unter gleichem Vorgehen ergaben sich analoge Ergebnisse, so daß wir annehmen können, daß das Serum von mit Influenza-Endotoxin vergifteten Kaninchen bei den mit ihm behandelten, isolierten Venen die Spannkraft und Kontraktilität verändert und vermindert.

VII. Serie.

In dieser VII. Serie von Untersuchungen folgen die Aufzeichnungen der isolierten Venen, welche den Einwirkungen der B. coli-Toxine unterworfen sind.

Zwei Ringe der nämlichen Jugularisvene von einem frisch geschlachteten Ochsen wurden in 2 verschiedene, Ringersche Flüssigkeit enthaltende Röhren eingeführt und wie gewöhnlich mit dem schreibenden Hebel verbunden.

Am Ende der stationären Periode brachte man in die eine Glasröhre B. coli-Endotoxin, in die andere Influenza-Endotoxin, beide zu 37^0, in untereinander und mit der Ringerschen Flüssigkeit gleichen Mengen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hierauf überwachte man die Aufzeichnungen.

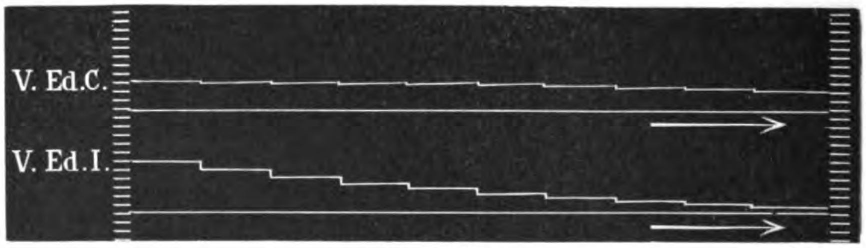
Die Drehung des Cylinders erfolgte in den gewöhnlichen Zwischenräumen.

Die Aufzeichnung der Vene zeigte eine beständige, wachsende Neigung zum Herabsinken. Die Senkung während der einstündigen Periode betrug 1 mm.

Dieser Periode folgte eine stationäre, welche bis zum Schlusse des Experimentes dauerte.

Die Aufzeichnung der in die Mischung von Ringerscher Flüssigkeit und Influenza-Endotoxin gebrachten Vene zeigte eine beständig wachsende Neigung zum Herabsinken bis zum Schlusse des Experimentes, welches 2 Stunden lang dauerte. Die Senkung betrug nach 1 Stunde ca. 5 mm.

Die Aufzeichnungen sind wie gewöhnlich (No. 6) reproduziert.



Kurve VI.

Bei wiederholter Probe unter gleichem Vorgehen ergaben sich analoge Ergebnisse, so daß wir annehmen können, daß die B. coli-Endotoxine bei der mit ihnen behandelten Vene die Spannkraft und Kontraktilität verändern und vermindern; die Wirkung ist jedoch eine sehr leichte.

Schlußfolgerungen.

Die Endotoxine des Influenzabacillus und das Serum des mit denselben chronisch vergifteten Kaninchens pflegen die Spannkraft und die Kontraktilität der mit ihnen behandelten, isolierten Arterien und Venen des Ochsen zu vermindern. Dieselbe Wirkung scheint weder die zur Endotoxinbereitung angewendete Karbollösung, noch die von anderen Bakterien, noch auch die von normalen Kaninchen hervorzubringen, denn obwohl diese Stoffe manchmal, wenn auch nicht immer, die Spannkraft und Kontraktilität zu vermindern vermögen, so geschieht dies doch nur in leichtem Grade und auf kurze Zeit, und es folgt dieser Periode eine fortschreitende Neigung des Gefäßes, in seinen früheren physiologischen Zustand zurückzukehren.

Wir glauben, daß diese Erfahrungen gut einige Kreislaufstörungen aufzuklären und festzustellen vermögen, die sowohl bei Influenzakranken als auch bei anderen Infektionen klinisch beobachtet werden können. Diese Störungen, die der Verminderung der Spannkraft und Kontraktilität der präparierten Gefäße, hauptsächlich der Arterien, zuzuschreiben

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sind, sind die Pulsgeschwindigkeit, der Dikrotismus, die Verminderung des Blutdrucks usw.

Nach unseren Untersuchungen ist es leicht, zu verstehen, daß die toxischen Produkte, resp. die des Influenzabacillus auf die verschiedenen Elemente der Gefäßwand eine mehr oder minder ausgesprochene, störende Wirkung ausüben.

Nachdruck verboten.

Neue selbstsaugende Pipette.

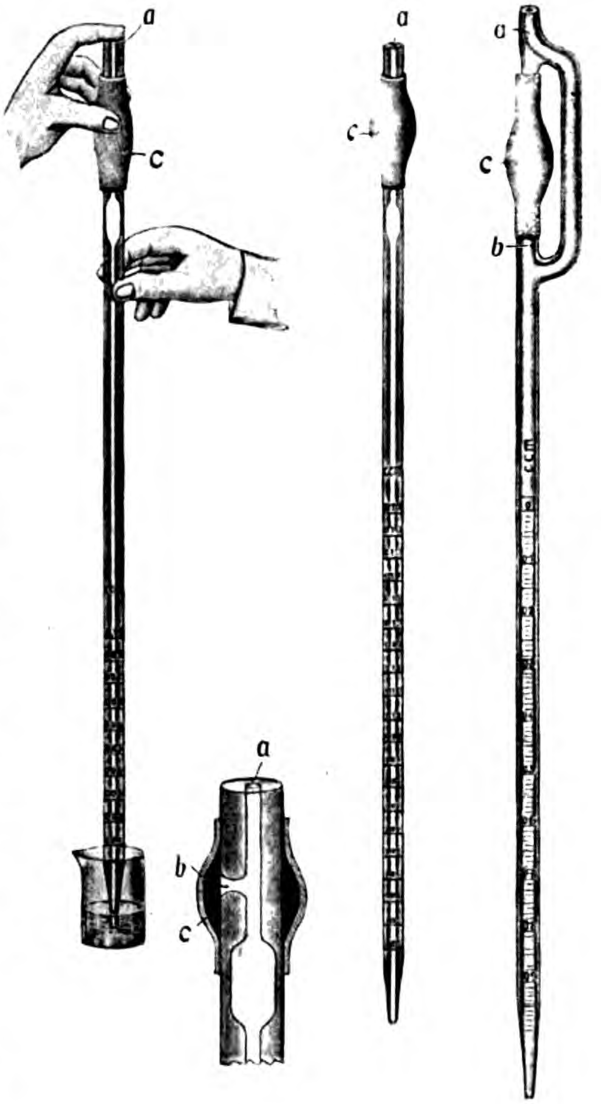
[Aus dem Statens Seruminstitut, Kopenhagen. Direktor: Dr. Th. Madsen.]

Von **Carl Permin.**

Mit 1 Figur.

Wer sich als Serolog oder Bakteriolog viel mit Pipettierarbeit beschäftigt, wird gewiß zugeben, daß diese Arbeit selten in einer Weise ausgeführt werden kann, die den gewöhnlichen hygienischen Prinzipien entspricht. Es ist schon eine ganze Unmenge von automatischen Pipetten konstruiert worden. Bis jetzt ist jedoch keine allgemein verbreitet worden. Dies hängt davon ab, daß die bisher angegebenen Konstruktionen leider eine leichte und doch genaue Füllung und Leerung nicht gestatten.

Die untenstehende Beschreibung betrifft zwei Pipettentypen, die ich vor einem halben Jahre konstruiert habe, und deren wir uns schon längere Zeit im hiesigen Seruminstitut bedient haben. Die Pipetten haben sich in dieser Zeit besonders bei der Widal- und Wassermann-Reaktion als praktisch bewährt.



a Obere Oeffnung der Pipette, *b* Seitenöffnung zum Gummiball leitend, *c* Gummiballon.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Einzelheiten der Konstruktion sind durch die Abbildungen leicht verständlich; gemeinsam für beide Pipetten ist, 1) daß die Füllung durch eine Seitenöffnung oder Zweigleitung (*b*) mit Hilfe eines doppelt perforierten Gummiballons (*c*) automatisch vor sich geht, 2) daß die Pipetten, wie andere gewöhnliche Pipetten, oben offen sind, wodurch ein Verschließen der oberen Oeffnung (*a*) durch die Fingerpulpa möglich wird.

Die Füllung der Pipetten geht nach kurzer Uebung außerordentlich leicht vor sich, darf aber nur in ganz bestimmter Weise ausgeführt werden, und zwar in zwei Tempi.

Nachdem man mit der linken Hand, welche die Flasche, das Reagensröhrchen oder dergl. hält, woraus die Flüssigkeit aufzusaugen ist, zugleich die Pipette fixiert hat, 1) wird mit dem ersten und dritten Finger der rechten Hand der Gummiballon zusammengedrückt, während der zweite Finger die obere Oeffnung zuschließt. Jetzt taucht man in die Flüssigkeit ein, 2) der erste und dritte Finger verlassen den Gummiballon und fassen die Pipette unterhalb des Ballons (ohne den Ballon zu berühren). Nach dieser Füllung wird die Pipette wie eine gewöhnliche Pipette gebraucht.

Als Vorteile dieser Pipetten führe ich an, 1) daß die Konstruktion eine sehr einfache ist, 2) daß die Leerung genau wie bei einer gewöhnlichen Pipette vor sich geht, 3) daß die Pipette mit einer Hand bedient werden kann, und daß 4) schließlich die Pipetten nach Entfernung des Ballons und Wattepfropfens desinfiziert werden können.

Anm. Die Pipetten sind billig. Sie kommen in verschiedener Größe in den Handel (1, $^2/_{10}$, $^1/_{10}$ ccm) und sind durch Herrn Paul Altmann, Louisenstraße 47, Berlin, zu beziehen.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Inhalt.

Bertarelli, E. u. **Paranhos, U.**, Ueber die Verbreitung des Aussatzes durch die Acariden, p. 490.

— —, Aetiologische Untersuchungen über den Pemphigus der Tropengegenden, p. 493.

De Gasperi, F., Flore intestinale des rats blancs au régime ordinaire et au régime carné, p. 519.

Flu, P. C., Studien über die im Darm der Stubenfliege, Musca domestica, vorkommenden protozoären Gebilde, p. 522.

Galli-Valerio, B., L'état actuel de nos connaissances sur l'étiologie du rhinosclérome, p. 481.

Ghedini, G. u. **Breccia, G.**, Die Wirkung des Influenza-Endotoxins und des Serums von mit demselben vergifteten Tieren auf die isolierten Arterien und Venen, p. 567.

Gózony, Ludwig, Die Infektionswege und natürliche Immunität bei Spirochätosen, p. 535.

Guerrini, Guido, Ueber die sogenannte Toxizität der Cestoden, p. 548.

Kühnemann, Georg, Ueber Kapselbildung beim Typhusbacillus, p. 497.

Permin, Carl, Neue selbstsaugende Pipette, p. 575.

Savini, Emil u. **Savini-Castano, Therese**, Beitrag zur experimentellen Biologie des z-Bacillus und seiner Beziehungen zum Keuchhusten, p. 499.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 7.

Ausgegeben am 20. Februar 1911.

Nachdruck verboten.

Recherches sur le lieu et le mode d'origine des cytolysines naturelles (alexines et ambocepteurs normaux) et les moyens d'en provoquer l'hypersécrétion.

[Institut bactériologique de Liège, Prof. Malvoz.]

Par le Dr. **Léon Müller.**

Avec 10 figures.

Depuis les travaux de Bordet et d'Ehrlich, l'on sait que les propriétés sensibilisatrices, déjà présentes dans beaucoup de sérums normaux — sensibilisatrices dites naturelles ou normales — sont susceptibles de se développer considérablement, quand l'on injecte aux animaux, des émulsions des cellules qu'il s'agit de détruire: sensibilisatrices vaccinales ou d'immunisation.

Mais il n'est pas aussi facile d'influencer ou du moins d'augmenter le pouvoir alexique des sérums. Malgré de multiples travaux, les moyens dont nous disposons actuellement pour ce faire sont fort peu nombreux: L'un des plus efficaces semble bien être celui mis en évidence par Mlle Fassin: Dans un travail fait en 1907 au laboratoire de bactériologie de Liège, cet auteur a constaté que l'hyperthyroïdie expérimentale, telle que la produisent l'injection ou l'ingestion de préparations thyroïdiennes, jouit de la propriété singulière d'augmenter rapidement l'alexine hémolytique et bactéricide des sérums (1)[1].

Ultérieurement, Marbé (2) reconnut à ce même traitement la propriété d'exalter le pouvoir opsonique des sérums normaux. C'était confirmer les données de Mlle Fassin, puisque de l'avis des auteurs les plus compétents, alexine et opsonine normale, sont choses très voisines, sinon identiques.

Le travail que je présente aujourd'hui est destiné à continuer ces recherches. Le but que je m'y suis proposé est double:

1° Dans une première partie, j'ai tenté de vérifier et de compléter les faits mis en évidence par Mlle Fassin. C'est ainsi que, variant les modalités expérimentales de ces recherches, j'ai eu soin de déterminer, en même temps que les modifications du pouvoir alexique, celles tout aussi importantes du pouvoir sensibilisateur, dans les états hyper- ou hypothyroïdiens, momentanés ou prolongés, etc.

Dans le deuxième chapitre de la 1re partie, j'ai refait les mêmes recherches, en substituant aux produits thyroïdiens, des préparations iodées diverses, en vue de m'assurer si le traitement thyroïdien n'était pas redevable de ses effets aux quantités très appréciables d'iode qu'il introduit dans l'organisme.

Le troisième chapitre enfin, a été consacré à l'étude des effets thérapeutiques des substances susdites, dans quelques maladies infectieuses.

---

1) Les numéros intercalés dans le texte renvoient à l'index bibliographique placé à la fin de ce travail.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915 / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tel est l'objet de la 1re partie. Comme les expériences qu'elle comporte supposent une technique fort délicate, il m'a paru utile de la terminer par une exposé rapide des causes d'erreur et des moyens de les éviter.

2° La 2e partie de mon travail pourrait se définir: «l'application des faits précédents à l'étude physiologique des fonctions cytotoxiques des humeurs». Il m'a paru, en effet, que la possession d'un excitant efficace de ces fonctions, capable de les exalter promptement, en nous donnant le moyen d'agir sur les organes auxquels elles semblent dévolues devait nous permettre d'élucider quelque peu, la question toujours si obscure, du lieu et du mode d'origine des cytolysines plasmatiques.

Note: Quelques expériences de la 1re partie ont déjà été publiées au Centralblatt für Bakt. (3). Cette communication était forcement très sommaire et fort incomplète, mes recherches étant à ce moment loin d'être achevées. Aussi ai-je cru bon de les reproduire de nouveau dans ce travail, pour ne pas y laisser des lacunes qui nuiraient à la clarté de mon exposé.

Première partie.

Historique.

Bien avant Mlle Fassin, divers expérimentateurs avaient signalé des moyens propres à augmenter le pouvoir alexique des sérums. C'est à leurs recherches que sera consacré cet historique auquel je n'ai pas craint de donner un développement considérable, car les critiques et les considérations auxquelles ces travaux donnent lieu, trouveront plus d'une fois leur application dans la suite de ce mémoire.

a) Travaux de Nolf: Dans un article publié en 1900 par les Annales Pasteur (4), cet auteur signale l'augmentation du pouvoir alexique que produit chez le lapin l'injection de sérum étranger. Nolf, en faisant ces expériences, cherchait à vérifier l'affirmation de v. Dungern, que chez le lapin, l'injection de plasma de poule peut tout aussi bien que l'injection d'hématies, provoquer la production d'une sensibilisatrice antihématique.

Nolf obtint en effet après ces injections, une augmentation notable du pouvoir hémolytique que le sérum de lapin possède déjà normalement vis-à-vis des globules de poule.

Mais comme ces sérums suractifs perdaient complètement et définitivement leurs propriétés hémolytiques quand on les chauffait à 56°, sans qu'une alexine étrangère les leur pût rendre; comme, d'un autre côté, cette même augmentation du pouvoir hémolytique pouvait s'obtenir en injectant au lapin, au lieu d'albumine de poule, toute autre albumine étrangère, ces albumines fussent-elles, à raison de leur provenance, dénuées de toute parenté chimique avec les albumines plasmatiques et globulaires du sang de poule, inaptes par conséquent à provoquer la production chez le lapin, de sensibilisatrices antipoule nettement spécifiques: Nolf concluait contre v. Dungern, que dans ces expériences, la suractivité du sérum n'était certainement pas le fait d'une sensibilisatrice thermostable et spécifique telle qu'en engendrent les injectons d'hématies, mais bien la conséquence d'un accroissement du pouvoir alexique du sérum.

Quant à l'hypothèse d'une augmentation des sensibilisatrices naturelles, Nolf ne pouvait même pas l'envisager, puisque, à l'époque de ses recherches, l'on en ignorait encore l'existence: La théorie de l'unicité des actions alexiques de Büchner régnait en maîtresse, et rien n'avait paru encore des travaux d'Ehrlich et Neisser sur la complexité des hémolysines et bactériolysines naturelles.

Notons immédiatement que cette hypothèse n'est pas passible des mêmes objections que l'apparition d'une sensibilisatrice vaccinale. L'on sait en effet que ces ambocepteurs

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

naturels sont presque aussi thermolabiles que l'alexine (Ehrlich et Morgenroth), de sorte que l'inactivation des sérums par le chauffage à 56°, ne prouve rien. Et d'autre part, s'il est hautement invraisemblable, que des albumines de provenance quelconque puissent déterminer chez les animaux auxquels on les injecte, la production d'une sensibilisatrice vaccinale spécifique d'affinités toujours identiques, il n'est pas invraisemblable que ces mêmes albumines puissent développer dans le sérum, des propriétés sensibilisatrices qui y préexistaient. Il suffit pour cela qu'elles exercent sur les organes producteurs de ces dernières, une stimulation dont plusieurs autres agents chimiques tout aussi banals paraissent capables.

Pour élucider ces phénomènes, j'ai cru utile de répéter les expériences de Nolf: J'injecte à des lapins, 5 cm³ de sérum humain après leur avoir pris une certaine quantité de sang; 18 heures après, nouveau prélèvement de sang. Les deux échantillons de sérum ainsi recueillis, sont l'objet de 3 essais différents:

1° Une certaine quantité est chauffée à 56° pendant ½ heure, puis ajoutée à une émulsion de globules de poule lavés, et additionnés abondamment d'alexine de cobaye. Hémolyse nulle dans les 2 cas.

2° Une autre portion des deux sérums est ajoutée directement, et en petite quantité à des globules de poule, lavés, et fortement sensibilisés. La dose de sérum ajoutée, étant très petite n'apporte au mélange qu'une quantité absolument négligeable de sensibilisatrice naturelle. L'alexine du sérum entre donc seul en jeu.

Hémolyse nettement plus forte pour le sérum recueilli après l'injection.

3° À des globules lavés, non sensibilisés, mais additionnés d'une forte proportion de sérum alexique, l'on ajoute une quantité déterminée des sérums à expérimenter. Ces sérums ont, au préalable, été chauffés à 51°, température qui inactive leur alexine sans altérer les ambocepteurs naturels: hémolyse beaucoup plus forte pour le sérum d'après l'injection.

La conclusion est nette: S'il est vrai que chez les lapins injectés d'albumines étrangères, il n'apparait pas trace de sensibilisatrice vaccinale et thermostable telle qu'en engendrent les injections d'hématies, en revanche, le pouvoir sensibilisateur naturel du sérum se trouve considérablement accru, en même temps que le pouvoir alexique.

J'ajouterai même qu'en général, c'est l'augmentation du p. sensibilisateur qui prédomine; par son intensité d'abord, car elle peut aller du simple au triple alors que le p. alexique est tout au plus doublé; et aussi par sa constance, car on la retrouve toujours nettement, même dans les cas où le p. alexique ne subit que quelques faibles variations au milieu desquelles il serait difficile de déceler une augmentation véritable.

b) Travaux de P. T. Müller (5): Quoique l'on ne puisse contester à Nolf, l'honneur d'avoir signalé le premier, les effets des injections d'albumine sur le p. alexique, bien avant ses recherches l'on connaissait déjà des propriétés analogues, à une substance, très voisine d'ailleurs des albumines, la peptone. Voici en effet ce que nous lisons dans un travail de P. T. Müller datant de 1901:

«Es ist seit langem bekannt, daß sich eine solche Vermehrung des Komplement-(Alexin-)gehaltes des Serums relativ leicht hervorrufen läßt durch Injektion verschiedener indifferenter Flüssigkeiten, wie Peptonwasser, Bouillon usw., ferner auch Aleuronatbrei.»

Quoique il ne puisse, comme on le voit, revendiquer la paternité de cette découverte, P. T. Müller a cependant le mérite d'avoir, dans l'étude des antihémolysines, tiré un parti utile de cette propriété de la peptone. Selon lui, l'augmentation du p. alexique consécutive à ces injections, serait considérable, chez la poule notamment. Mais l'auteur ne dit mot des variations du p. sensibilisateur qui ne présentaient d'ailleurs pas d'intérêt particulier pour ses recherches.

Etant donné la parenté chimique incontestable des peptones et des albumines, et la similitude des autres effets physiologiques de leurs injections (hyperleucocytose,

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

augmentation de la coagulabilité du sang), il était à prévoir que l'analogie ne s'arrêterait pas là. Et par les méthodes susindiquées, j'ai pu constater ici aussi, une augmentation simultanée de l'ambocepteur normal et de l'alexine. Ici également, c'était l'accroissement de la sensibilisatrice qui dominait, et par sa constance, et par son intensité. Le graphique ci-dessous le montre mieux que les plus longs commentaires. J'attire aussi l'attention

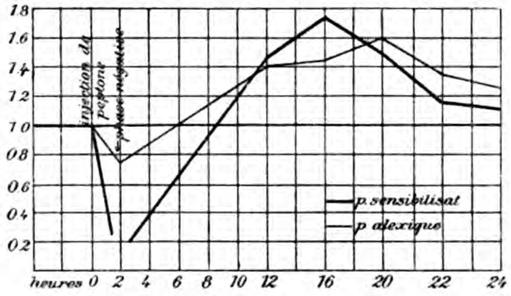


Fig. 1.

sur la «phase négative» du début. C'est là une particularité des plus intéressantes, qui se manifeste parfois aussi à la suite des injections d'albumines, et ne fait pour ainsi dire jamais défaut dans le traitement thyroidien ou iodé. Cette analogie, jointe à d'autres que nous constaterons par la suite, nous autorisent à penser que le mode d'action physiologique de toutes ces substances, est très semblable de l'une à l'autre, et commun aussi l'élément cellulaire qu'elles impressionnent.

c) Travaux de Bulloch (6): Postérieurs d'une année à ceux de Nolf, ils ont paru dans le Centralblatt für Bakteriologie de 1901. Etudiant les variations du sérum au cours des vaccinations antihématiques, Bulloch avait cru observer une discordance absolue entre les variations du complément et celles de la sensibilisatrice, abstraction faite de la baisse intense autant que fugitive qui atteint les deux éléments immédiatement après les injections. Voulant faire la contre-épreuve de cette expérience, il rechercha ce que devenait le p. sensibilisateur quand on augmentait artificiellement le p. alexique. Mais comment réaliser cette augmentation? Partisan de l'origine leucocytaire de l'alexine, Bulloch s'adressa à l'hétol ou cinnamate de soude, substance douée à un haut degré, de la propriété d'augmenter le nombre de leucocytes.

Il en injecte 5 dg à un lapin qui avait déjà reçu 3 injections d'hématies de bœuf et prétend obtenir une augmentation de l'alexine. Je reproduis ci-contre le diagramme de Bulloch.

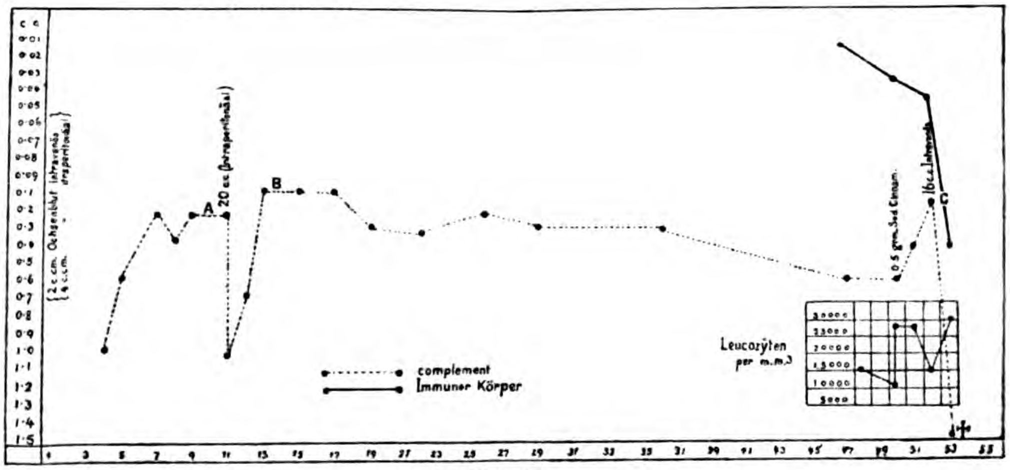


Fig. 2.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

L'examen sommaire de ce graphique semble bien indiquer une augmentation considérable de l'alexine. Mais cette augmentation est-elle bien réelle? L'auteur, dans son graphique, néglige d'indiquer les points correspondants au p. alexique normal. Si nous considérons comme tels les points A et B correspondant au p. alexique pris immédiatement avant les injections d'hématies, nous voyons qu'à partir de ce moment, il subit une déchéance progressive et n'a plus que le sixième de sa valeur primitive quand l'injection d'hétol intervient pour le relever. Or l'ordonnée du point C représentant l'effet de cette injection a très sensiblement la valeur de celles des points A et B. C'est dire que l'hétol a produit moins une augmentation réelle du p. alexique normal qu'une restitution — et combien fugitive — des propriétés alexiques que le sérum avait presque entièrement perdues.

Pourquoi cette déchéance progressive du p. alexique? Quoique l'insuffisance des données fournies par l'auteur, nous interdise toute certitude à ce sujet, je suis assez porté à voir dans ce phénomène, l'indice d'une cachexie d'ont l'origine serait double: D'une part, le graphique nous renseigne 18 dosages, donc 18 saignées, et ces saignées devaient être assez copieuses, car le peu d'activité du sérum de lapin oblige à en utiliser des quantités assez considérables. D'autre part, les indications reproduites sur le diagramme nous révèlent que le lapin en question, avait déjà reçu trois injections d'hématies étrangères.

L'on sait avec quelle promptitude ces injections cachectisent les animaux, sans doute par suite de la néphrite hémoglobinurique qu'elles déterminent. Les saignées aidant, il en résulte bientôt une anémie excessive se traduisant souvent à la saignée finale par la pâleur et la fluidité tout à fait anormale du sang carotidien.

En raison des troubles de la nutrition qu'elles engendrent, cette aglobulie et cette dilution extrême du plasma entraînent fatalement un marasme profond des organes générateurs d'alexine.

Tel fut sans doute le cas pour les animaux employés par Bulloch[1]): et l'injection d'hétol qui eût peut-être été incapable d'influencer sérieusement les cellules productrices d'alexine, si leur vitalité avait été parfaite et leur rendement physiologique maximum, donc peu susceptible d'être dépassé artificiellement (cf. la difficulté de créer une «hyperglobulie» artificielle), cette injection, dis-je, survenant dans des conditions défavorables où ces cellules étaient atteintes d'un marasme prononcé, a pu stimuler d'une manière fugitive leurs fonctions languissantes et leur rendre momentanément l'activité qu'elles avaient perdues.

Ne nous étonnons donc pas que Büsse (7), reprenant les expériences de Bulloch sur des animaux sains, ait pu obtenir des résultats absolument différents: Büsse injecte à ses lapins, soit de l'hétol, soit de l'acide nucléinique, substance également douée, à un très haut degré, du pouvoir d'augmenter le nombre des leucocytes.

Il constate que l'augmentation de l'alexine, dans les cas de très forte leucocytose, est toujours minime, le plus souvent nulle; nulle aussi en cas de leucocytose modérée. et qu'à la période de leucopénie il y a une diminution nette. Cette diminution, à voir les protocoles des expériences de Büsse, semble bien être le seul phénomène véritablement net et incontestable, les autres modifications étant assez minimes pour être mises au compte d'une erreur d'expérience.

L'efficacité de l'hyperleucocytose, comme moyen d'augmenter le pouvoir alexique du sang, parait donc des plus douteuses.

Qu'elle accompagne parfois l'augmentation du p. alexique, nous ne le contestons pas. Mais, immédiate ou précédée d'un stade de leucopénie transitoire, elle constitue un phénomène si banal, une réaction tellement constante de l'organisme aux modifications

1) Le graphique reproduit plus haut indique d'ailleurs la mort de l'animal au lendemain de l'injection d'hétol.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

du milieu intérieur, qu'il serait bien hasardeux de vouloir découvrir une relation de cause à effet, là où il n'y a peut-être qu'une simple coïncidence, et d'admettre avec Metschnikoff que si l'hyperleucocytose s'accompagne parfois d'une augmentation de l'alexine, c'est que celle-ci est sécrétée en plus grande abondance par des leucocytes plus nombreux.

Cette sécrétion de l'alexine par les leucocytes n'est rien moins que démontrée. Comme MM. Lambotte et Stiennon (8) l'ont pu constater dans leurs expériences de phagocytose, des leucocytes lavés à plusieurs reprises, débarrassés ainsi de l'alexine qui les imprègne, restent définitivement incapables d'en régénérer, ce qui se traduit par la disparition du «phénomène de Pfeiffer» ou transformation globuleuse des vibrions. Mais si les leucocytes semblent incapables de créer de l'alexine, ils la fixent cependant énergiquement, car, comme je l'ai pu constater, 5 lavages ne sont pas de trop pour les en débarrasser. Comme la dissociation du complexe alexine + protoplasma leucocytaire, paraît accélérée quand on augmente à chaque lavage, le volume de liquide, et, par conséquent, la dilution, l'on peut se demander si la fixation de l'alexine sur les cellules ne correspond pas à un des phénomènes suivants:

1° ou bien à un équilibre chimique, à une de ces combinaisons instables et réversibles, susceptible de se former dans les milieux riches en alexine, et de se décomposer là ou celle-ci fait défaut,

2° ou bien à une fixation physique, véritable «dissolution solide» (feste Lösung des Allemands), différant de l'équilibre chimique, en ce que la matière ainsi fixée n'abdique pas ses propriétés chimiques; et de la fixation colloïdale par la réversibilité de cette union, susceptible de se former ou de se dissocier selon que la concentration de la substance vient à diminuer ou à augmenter dans l'un des deux dissolvants.

Que le complexe en question corresponde à l'un ou l'autre type de combinaison, l'on voit immédiatement l'intérêt que cette possibilité présente pour l'interprétation des expériences contradictoires de Bulloch et de Büsse.

Si l'alexine en effet, se répartit entre le plasma et le protoplasme leucocytaire, le 2e élément ayant pour elle une affinité plus grande que le 1er pourrait en fixer une quantité assez considérable, quitte à l'abandonner quand on diminue la teneur en alexine, du liquide plasmatique.

Il se pourrait donc que les leucocytes transportés par la circulation ou par leur mobilité propre, des foyers de production de l'alexine, vers les points où nous constatons l'hyperleucocytose, vinssent y abandonner une partie du complément qu'ils ont fixés surtout si ce dernier milieu était très pauvre en alexine. Cette pauvreté relative du plasma étant favorable à la dissociation du complexe alexine + leucocytes, on comprendrait qu'elle fût plus facile chez les animaux cachectisés.

Cela expliquerait les résultats **positifs** de Bulloch et les résultats **négatifs** de Büsse.

Cette théorie qui fait des leucocytes, des «convoyeurs» et non plus des producteurs d'alexine, suppose une répartition inégale de l'alexine dans les divers points de l'organisme. Or ce n'est pas là une simple hypothèse; l'on sait en effet que la concentration en est maximale dans le plasma (Falloise). Après le plasma vient la lymphe, puis les exsudats, puis les transsudats et enfin les liquides de sécrétion glandulaire.

d) Travaux de Lüdke (9) et de Sweet (10). Je citerai pour mémoire un article de Lüdke qui prétend avoir obtenu une augmentation du p. alexique par des injections de pilocarpine. Ayant répété ses expériences, je me suis convaincu que cette augmentation était trop faible, trop inconstante, trop transitoire pour présenter un intérêt théorique ou pratique quelconque. Sans doute faut-il la mettre sur le compte d'une concentration momentanée du plasma, due à l'action hypercrinique de la pilocarpine.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

L'on peut sans doute expliquer par un phénomène analogue l'accroissement du p. alexique que Sweet a constaté dans le diabète phloridzique. Ici également l'augmentation est sans doute due à la concentration du plasma par suite de la polyurie diabétique.

Chapitre I.

Influence du traitement thyroïdien sur les cytolysines normales du sérum.

Sans vouloir rappeler ici les nombreux travaux dont les sécrétions thyroïdiennes ont fait l'objet depuis 50 ans, je dirai que la plupart des physiologistes sont d'accord actuellement pour leur attribuer une double fonction:

1° D'une part, une fonction antitoxique, dont la mission serait de neutraliser des produits toxiques d'origine probablement intestinale, peut être aussi musculaire dont l'accumulation se traduit surtout par des désordres nerveux. Cette fonction appartiendrait plus spécialement avec éléments parathyroïdiens.

2° D'autre part, une influence d'excitation sur la nutrition générale, se traduisant par une suractivité des processus d'assimilation et de désassimilation: élimination plus abondante de CO_2, d'urée, destruction rapide des réserves de graisse, etc.: c'est aux éléments thyroïdiens proprement dit que ce rôle serait dévolu.

Il serait intéressant, pour les recherches qui vont suivre, de connaître la nature exacte des substances actives de la glande thyroïde. Malheureusement, l'on ne connaît rien de certain à cet égard. Tout ce que l'on sait, c'est que l'iode ne parait jamais faire défaut dans leur composition, mais le doute subsiste sur le point de savoir la part qui revient dans ces fonctions aux éléments albuminoides (entre autres la thyréoglobuline) et non albuminoïdes (thyroïdine).

Il semble pourtant résulter, d'un très intéressant travail de De Moor et Van Lint (11), que les premières auraient un rôle prépondérant. Ces savants ont montré que les produits thyroïdiens injectés dans certaines conditions, étaient susceptibles de provoquer la production de véritables anticorps capables de créer chez les animaux auxquels on injectait ce sérum antithyroïdien, une insuffisance thyroïdienne typique par neutralisation des sécrétions actives de la glande, et altération de son parenchyme. Comme les albumines semblent seules aptes à déterminer l'apparition d'anticorps et à les fixer, la nature albuminoïde des éléments actifs de cette glande, est donc tout au moins très probable.

En raison de la suractivité que les sécrétions thyroïdiennes impriment aux processus vitaux, il était à prévoir que les fonctions de défense de l'organisme, tant humorales que cellulaires, seraient influencées par les modifications de l'état thyroïdien. C'est ce que montrèrent nettement les recherches de Mlle Fassin et ultérieurement celles de Marbé.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Je commencerai par exposer les travaux de ce dernier pour ne pas disjoindre ceux de Mlle Fassin des miens qui n'en sont que la continuation.

1° Travaux de Marbé (12):

Ils ont fait l'objet de nombreuses communications dans les Comptes-Rendus de la Soc. de Biologie. L'auteur, pour ses recherches, a toujours pris pour point de comparaison le pouvoir opsonique du sérum, sans négliger d'ailleurs, les variations propres de l'activité leucocytaire, dans les états thyroïdiens.

Ses premiers travaux ont trait aux effets de l'hyperthyroïdie expérimentale, qu'il produit, comme Mlle Fassin, par l'injection ou l'ingestion de produits thyroïdiens.

Marbé signale à ce propos, avec une insistance particulière, l'effet favorable qu'une ébullition prolongée exercerait sur les produits thyroïdiens. Quoique je n'aie pu constater cette suractivité des produits chauffés, le fait ne paraît pas impossible. On n'ignore pas en effet, que bien des sécrétions glandulaires présentent, au sortir de la cellule sécrétante, une inertie presque complète, qui disparaît promptement sous l'influence d'agents physiques ou chimiques appropriés: tel est le cas pour la sécrétine, cet excitant de la sécrétion trypsique, découvert par Bayliss et Starling. Produite par la muqueuse duodénale à l'état de prosécrétine inactive, elle n'acquiert toute son activité qu'après avoir subi l'action de la chaleur, on le contact des acides (HCl). Si l'effet de la chaleur sur les produits thyroïdiens est bien tel que le prétend Marbé, il y a entre ces produits et la sécrétine, une analogie du plus haut intérêt, sur laquelle nous reviendrons quand nous étudierons l'origine du complément.

Marbé constate:

1° que le sérum des animaux hyperthyroïdés ajouté à un mélange d'émulsion microbienne et de leucocytes normaux, favorise la phagocytose mieux que le ferait un sérum normal. Même résultat quand l'on fait agir le sérum isolément sur les microbes, ceux-ci étant ensuite lavés avant d'être ajoutés à l'émulsion leucocytaire. Cette suractivité disparaissant par un chauffage à 56°, Marbé en conclut avec raison à un accroissement du pouvoir opsonique du sérum;

2° si, après les avoir lavés, l'on émulsionne dans un liquide indifférent, des leucocytes d'animaux hyperthyroïdés, l'on observe qu'ils phagocytent plus énergiquement que des leucocytes normaux, cette suractivité correspond tout-à-fait à celles que produisent les substances communément appelées stimulines.

3° M. signale enfin dans l'hyperthyroïdie artificielle des modifications de la formule leucocytaire, que je ne rapporterai pas ici, à cause du peu d'intérêt qu'elles présentent pour mon travail.

4° Ayant ainsi caractérisé les phénomènes de l'hyperthyroïdie artificielle, Marbé cherche enfin s'il se passe quelque chose d'analogue dans la maladie de Basedow, que certains cliniciens considèrent comme un état d'hyperthyroïdie naturelle. Il ne retrouve chez la plupart d'entre eux, ni l'augmentation des opsonines, ni la suractivité propre des leucocytes, ni les variations caractéristiques de la formule lencocytaire. Rapprochés de l'inefficacité trop fréquente du traitement antithyroïdien de Möbius, ces faits nous autorisent à croire que cette affection ne correspond pas à une hypersécrétion véritable, mais bien à une «perversion» des fonctions thyroïdiennes.

D'autres recherches de Marbé sont consacrées aux états d'insuffisance thyroïdienne. Il ne semble pas que l'hypothyroïdie artificielle telle que la crée l'ablation partielle ou totale de la glande, ait retenu beaucoup son attention; moins en tous cas que l'hypothyroïdie naturelle, comme on la rencontre dans la grande majorité des cas de goître.

Etudiant le sérum des myxœdémateux, il constate que son pouvoir opsonique est moindre que celui des sérums normaux; de même leurs leucocytes ont une activité phagocytaire moindre que les leucocytes normaux. Mais cette différence disparaît et

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

même peut faire place à l'hyperthyroïdie avec tous ses caractères, quand on institue un traitement thyroïdien suffisamment énergique.

J'ai ainsi résumé les faits essentiels des travaux de Marbé. Aussi vais-je passer immédiatement aux

2° Travaux de Mlle Fassin (13):

Comme les précédents, ils ont été publiés intégralement dans les Comptes-Rendus de la Soc. de Biologie.

L'on peut les résumer comme suit:

1° L'injection aussi bien que l'ingestion de produits thyroïdiens divers détermine chez les animaux une augmentation de l'alexine hémolytique et bactéricide.

2° Cette augmentation se fait sentir presque immédiatement, elle atteint son maximum en 24 heures, elle a presque complètement disparu au bout de 2 jours.

3° Dans l'hypothyroïdie expérimentale produite par l'ablation de la glande, le p. alexique subit une déchéance progressive.

4° Le traitement iodé sous ses diverses formes, augmente aussi le pouvoir alexique des sérums.

Tels sont, résumés en quelques lignes, les faits établis par Mlle Fassin. Ses recherches n'ayant pu être continuées, sont forcément incomplètes. Il reste notamment à déterminer l'effet que produiraient des injections répétées de produits thyroïdiens, ou iodés, si par exemple, dans ces conditions l'on pourrait obtenir une hausse persistante du pouvoir alexique du sérum.

De plus, qu'advient-il dans toutes ces recherches, des sensibilisatrices naturelles du sérum? L'auteur n'en dit rien, et c'est là une lacune très regrettable, car dans tous les cas où l'organisme parait bénéficier des propriétés cytotoxiques et bactéricides **naturelles** du plasma, l'alexine étant presque toujours surabondante pour la quantité de sensibilisatrice disponible, c'est l'augmentation de cette dernière qui présente le plus d'intérêt.

Quelle est enfin l'action du traitement thyroïdien ou iodé chez les animaux ecthyroïdés?

Toutes ces questions, Mlle Fassin ne les a même pas effleurées, son intention n'était d'ailleurs pas de faire un travail achevé, bien au contraire, ses recherches devaient ouvrir la voie à un nouveau domaine de nos connaissances thérapeutiques.

Ces remarques m'ont paru nécessaires pour justifier l'extension considérable que j'ai donnée aux recherches sur les effets des produits thyroïdiens. S'il m'y est arrivé, à côté d'un grand nombre d'expériences personnelles et absolument nouvelles, de reprendre certaines expériences de Mlle Fassin, c'était en vue d'élucider certains faits de première importance que cet auteur avait laissés dans l'ombre (telles les variations

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

des sensibilisatrices naturelles dans les états thyroïdiens) et ainsi combler les lacunes trop nombreuses de son exposé.

3° Expériences personelles.

Avant de publier les protocoles de mes recherches, quelques renseignements d'ordre technique me paraissent nécessaires.

1° Traitement thyroïdien: Abstraction faite de quelques expériences rapportées au chapitre III, j'ai toujours, pour provoquer l'hyperthyroïdie, recouru à l'injection ou à l'ingestion de glandes thyroïdes fraiches ou desséchées (comprimés Burroughs, Merck etc.). La première forme me paraît préférable, à cause des nombreux inconvénients des produits commerciaux:

a) Souvent ils renferment des produits étrangers (sucre, ac. borique) ajoutés dans un but de conservation.

b) Etant préparés presque invariablement avec des glandes thyroïdes de mouton, ils ne nous permettent pas de réaliser une hyperthyroïdie aussi physiologique que les glandes fraiches, la provenance de celles-ci pouvant toujours être appropriée à l'espèce animale employée.

c) En raison de leur asepsie insuffisante, les produits en question se prêtent mal aux injections. C'est ainsi que chez le chien, ils déterminent fréquemment la production de gros abcès septiques, dont le contenu louche et parfois hémorragique, fourmille de bactéries de la putréfaction.

d) Enfin, s'il est vrai que les préparations desséchées conservent longtemps leur efficacité vis-à-vis des phénomènes d'insuffisance thyroïdienne, il n'en va pas de même de la propriété d'influencer le pouvoir hémolytique qui m'a toujours paru plus éphémère. C'est là une supériorité notable des produits prélevés extemporanément sur les préparations commerciales dont on ne connait pas toujours la date de préparation.

2° Choix des animaux: Il me ne paraît pas inutile de dire quelques mots des animaux qu'il convient d'utiliser pour ces recherches. Je me suis servi de cobayes ou de lapins, mais plus souvent encore de chiens d'un poids moyen, soit 10 à 15 kg. J'ai pu me convaincre en effet, que la réaction déterminée par le traitement thyroïdien, était toujours plus intense et plus prompte chez les carnivores, et chez le chien particulièrement. D'un autre côté, en raison de la grande activité hémolytique de son sérum, nous pouvons, pour nos expériences d'hémolyse, réduire les saignées nécessaires, à un volume, qui rapporté au poids total de l'animal, devient absolument négligeable. Ainsi nous prévenons cette objection, que les saignées répétées et copieuses, en nécessitant une suractivité continuelle des organes charger de reconstituer les albumines plasmatiques et globulaires, pourraient jouer un rôle dans l'augmentation du pouvoir alexique. Cette possibilité d'un accroissement du pouvoir cytotoxique du sérum, sous l'influence des saignées, semble d'ailleurs avoir été déjà démontrée par Friedberger et Dorner (14). Mais il n'en peut guère être question quand la perte de sang se réduit à des proportions aussi minimes.

Le sérum de chien, très avantageux pour le dosage de l'alexine, l'est plus encore pour l'étude des variations du pouvoir sensibilisateur. Il possède en effet, vis-à-vis de cellules les plus diverses, hématies et microbes, une activité cytotoxique naturelle qu'aucun autre sérum ne paraît dépasser.

Malheureusement, ces sensibilisatrices naturelles du chien, possèdent, comme l'alexine du même animal, l'inconvénient d'une labilité excessive, et ce défaut compense un peu l'avantage que présente leur grande concentration. Il nous oblige en effet, dans les expériences de longue durée, de faire le dosage des ambocepteurs, quotidiennement, à propos de chaque prélèvement de sérum, tandis qu'avec d'autres sérums à sensibilisatrices plus stables, celui du lapin entre autres, nous pouvons réserver tous les échantillons de sérums pour la fin de l'expérience, les inactiver tous simultanément et faire simultanément aussi, tous les dosages, en employant les mêmes hématies et la même alexine, ce qui évite bien des causes d'erreur. Il ne faut pas songer à procéder de la sorte avec le sérum de chien, car après 3 jours de conservation à la glacière, il présente déjà une déchéance très marquée de son pouvoir sensibilisateur.

Le lapin à l'inconvénient d'avoir un sérum peu alexique d'où nécessité de faire des prélèvements de sang très copieux. En revanche, ce sérum renferme abondamment des sensibilisatrices antihématiques et ces sensibilisatrices ont l'avantage, signalé plus haut, d'être très stables, et de bonne conservation.

Quant au cobaye, la difficulté de le manier, la faible quantité de sang qu'il peut fournir, enfin la pauvreté de son sérum en ambocepteurs normaux, limitent considérablement son emploi dans nos expériences.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Le rat d'égout peut convenir pour des expériences de courte durée où il est désirable d'avoir un animal de petite taille, carnivore ou tout au moins susceptibles de s'adapter au régime carné. Je l'ai employé quelquefois, entre autres, pour les expériences de circulation artificielle (Voir 2e partie).

Le choix des animaux est encore conditionné par la constance des propriétés hémolytiques de leur sérum. Il importe hautement en effet, que chez l'animal normal, le taux de l'alexine et des sensibilisatrices naturelles, ne subisse pas de variations notables, afin que les modifications provoquées par l'injection de produits thyroïdiens, ne puissent se confondre avec les petites fluctuations spontanées.

Le lapin et le cobaye sont à ce point de vue bien préférables au chien, dont le sérum est très variable. Mais ces variations se réduisent à fort peu de chose dès qu'on assure à l'animal un régime alimentaire très constant, et qu'on prend la précaution de toujours pratiquer les saignées au même moment de la journée. Dans ces conditions, il est rare que les hémolysines de son sérum présentent des fluctuations supérieures au $^1/_{10}$ de leur valeur normale.

J'ai fait aussi quelques expériences chez l'homme, mais ici l'expérimentation fut particulièrement laborieuse en raison des difficultés de retrouver la valeur du p. alexique moyen, au milieu des variations souvent énormes que le taux de l'alexine présentait constamment même chez les individus les plus physiologiques.

3° Technique des hémolyses:

La technique des hémolyses étant suffisamment connue, surtout depuis que la réaction de Wassermann en a étendu les applications cliniques, je me contenterai ici, de définir quelques notions qui reviendront constamment dans mon exposé, et de décrire les modifications et les perfectionnements qu'il m'a fallu apporter à cette technique pour la rendre applicable à des recherches de longue durée.

S'il est, en effet, très aisé de comparer les résultats obtenus au cours d'une seule et même expérience, il n'en va plus de même dans des recherches qui durent des semaines et des mois. Toute hémolyse mettant en jeu 3 réactifs, le globule, l'alexine et la sensibilisatrice, pour que nous puissions apprécier par les résultats obtenus, les variations d'un de ces facteurs, il importe que nous soyons sûrs de la constance des deux autres, autrement dit, que nous puissions être assurés, quel que soit l'intervalle entre deux expériences, que nous travaillons toujours avec des hématies également résistantes, une sensibilisatrice et une alexine de même puissance, etc.

Pour ces deux dernières, la difficulté n'est pas bien grande. En effet, les sensibilisatrices vaccinales sont de bonne conservation, pourvu que l'on prenne les précautions indiquées plus loin; quant à l'alexine, nous savons déjà que le sérum de cobaye nous en fournit une d'activité très constante, surtout si l'on a soin, comme nous le dirons plus tard, de mélanger les sérums de plusieurs sujets.

L'émulsion globulaire prête à des causes d'erreur autrement sérieuses. L'on ne peut songer en effet, à préparer dès le début d'une expérience, la quantité d'émulsion nécessaire pour tous les dosages ultérieurs, car dans une émulsion ainsi conservée, fût-ce même à la glacière, la résistance globulaire baisse de jour en jour pour aboutir inévitablement à l'autohémolyse complète.

Le procédé qui consiste à renouveler constamment les émulsions vaut évidemment mieux, sans être d'ailleurs parfait, tant s'en faut. J'ai pu me convaincre en effet, que ces émulsions, fussent-elles préparées avec les hématies d'un seul et même animal, lavées, et diluées dans des conditions et avec des produits toujours identiques, présentaient encore, de temps en temps, des variations absolument déconcertantes dans leur résistance aux hémolysines. Voir à ce propos une étude de Madsen (14bis). Ces causes d'erreur sont exposées avec tous les développements nécessaires dans l'appendice de la 1re partie, de même que le moyen de les corriger, par l'introduction dans le calcul des résultats, d'un „coefficient de résistance globulaire".

Ceci dit, j'indiquerai brièvement, me façon de procéder pour déterminer les pouvoirs hémolytique global, alexique et sensibilisateur d'un sérum.

Pouvoir hémolytique global: C'est ainsi que j'appellerai dorénavant le pouvoir hémolyt. naturel d'un sérum normal, vis-à-vis de globules non sensibilisés. Comme nous l'avons déjà dit il est dû à la présence dans ce sérum d'une certaine quantité de sensibilisatrice et d'alexine, les deux se combinant, selon l'école d'Ehrlich, pour former l'hémolysine complexe.

Pour mesurer ce P. H. G.[1]), à une quantité toujours identique d'émulsion globulaire de concentration invariable, on ajoute des quantités croissantes de sérum, de façon à

1) Les abréviations P. H. G., P. A., et P. S. signifient respectivement Pouvoir hémolytique global, pouvoir alexique et pouvoir sensibilisateur.

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

obtenir tous les intermédiaires entre l'hémolyse nulle et l'hémolyse complète. L'on détermine quelle est la dose de sérum qui, après deux heures de séjour à l'étuve à 37°; donne une hémolyse d'environ 30 %. Ce degré d'hémolyse dans des émulsions au $^1/_{15}$ donne une teinte particulièrement favorable au dosage colorimétrique. Pour ce dosage, le mieux est de préparer au moyen d'une solution de picrocarmin, dans l'eau glycérinée, un hémoglobinimètre dont les tubes, aussi nombreux que possible, porteront un no. d'ordre proportionnel à la teneur en matière colorante. Dans celui dont je me sers, le tube supérieur, dit no. XX, correspond comme intensité de teinte, à une émulsion de globules humains à 2 %, fraîchement hémolysés, le tube I, à l'hémolyse d'une émulsion à 0.1 %. Il est inutile de sortir de ces limites, car les teintes inférieures à I ne sont plus appréciables, et celles supérieures au tube XX, trop foncées, pour permettre de distinguer de petites différences.

Supposons, qu'éprouvant le pouvoir hémolyt. g. d'un sérum normal, nous trouvions, que pour produire une hémolyse correspondant au tube VIII il nous faut, avec 5 cm³ d'émulsion globulaire employer $^1/_{10}$ cm³ de sérum. Si, après une injection de produits thyroïdien à l'animal, son sérum employé dans les mêmes conditions, et à la même dose, nous fournit une hémolyse correspondant au tube XVII, nous en conclurons très logiquement, que ce traitement a fait passer le P. H. G. du sérum de 8 à 17 ou de 1 à $\frac{17}{8} = 2{,}12$. Dans tous les protocoles d'expériences qui suivront j'ai opéré constamment cette réduction à l'unité, de façon à représenter le P. H. G. du sérum témoin, non par un chiffre hémoglobinimétrique, mais par **l'unité.**

D'autre part comme le P. H. G. n'est pas absolument invariable chez l'animal normal, l'on ne s'est pas contenté d'un seul essai, pour le déterminer. Chez le chien j'en ai toujours fait au moins 4, espacés de 2 ou 3 jours et c'est la moyenne des 4 résultats, qui, réduite à l'unité, a été prise comme valeur témoin.

Pouvoir alexique: Toutes ces remarques s'appliquent aussi à la détermination du pouvoir alexique. Mais ici, au lieu de globules simplement lavés, on emploie des hématies fortement sensibilisées, par l'addition d'un grand excès de sérum antihématique. La quantité de sérum ajoutée doit être rigoureusement identique d'un essai à l'autre, et toujours identique aussi l'activité du produit.

Les globules étant sensibilisés énergiquement, l'on y'ajoute une proportion déterminée du sérum alexique que l'on veut essayer; cette quantité sera bien moindre que pour la recherche du P. H. G., elle ne pourra donc apporter que des proportions négligeables d'ambocepteurs naturels et l'effet hémolytique sera strictement proportionné au pouvoir alexique du sérum employé. Le dosage hémoglobinimétrique et la comparaison des résultats se fait comme par le P. H. G.

Pouvoir sensibilisateur: Les globules sont employés sans addition de sensibilisatrice vaccinale comme pour le P. H. G. On y ajoute une quantité déterminée de sérum alexique puis une certaine proportion du sérum à éprouver. Ce sérum devant apporter uniquement la sensibilisatrice naturelle, doit être débarrassé de son alexine, soit par chauffage à une température appropriée (48° pour les sérums de chien, 51 pour ceux de lapin), soit par les autres procédés indiqués plus loin. La même dose étant employée dans tous les essais, comme les autres facteurs ne varient pas, l'effet hémolytique sera strictement proportionnel au pouvoir sensibilisateur du sérum à essayer.

Pour terminer cet exposé technique, je dirai un mot des distinctions que j'ai établies dans plusieurs expériences entre les variations du P. H. G., du P. Sensibilisateur et du P. Alexique d'une part, et les variations de la quantité d'hémolysine, de sensibilisatrice, et d'alexine, d'autre part.

Comme on l'a vu, dans toutes les méthodes ci-dessus décrites, nous employons de tous nos échantillons de sérum, une quantité toujours identique, de façon à apprécier, l'activité alexique, sensibilisatrice etc., par unité de volume. Mais l'on pourrait, comme le font beaucoup d'auteurs, procéder différemment, en employant dans chaque expérience, la quantité de sérum qui donne toujours le même effet hémolytique; comme il est bien évident qu'un effet hémolytique identique exige toujours la même quantité d'hémolysine, d'alexine, ou de sensibilisatrice, selon le cas dont il s'agit, nous pourrons admettre que la richesse du sérum par unité de volume, est inversément proportionnelle à la masse de sérum nécessaire pour réaliser une hémolyse toujours identique. Ce sont donc ces valeurs inverses, qui, réduites à l'unité, représenteront dans nos protocoles d'expérience à côté des variations du P. A., du P. S. et du P. H. G. les variations des quantités d'hémolysine, d'alexine etc.

Comme on le pourra voir, la relation qui existe entre ces deux séries de valeurs, n'est pas régie par une loi de simple proportionnalité. En réalité les choses sont bien plus complexes, comme l'ont montré Arrhénius (15) et Manwaring (16).

Generated on 2019-09-14 19:41 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Et si j'ai cru utile de déterminer dans certaines expériences les deux séries de valeurs, c'est précisement, parce que le traitement thyroïdien, par les modifications qu'il provoque dans la composition du sérum, me paraissait fournir un matériel excellent pour une étude empirique des relations en question.

Voici maintenant quelques résultats d'expériences faites avec les produits thyroïdiens.

I. Influence du traitement thyroïdien chez les animaux à corps thyroïde intact.

Expérience I.

Trois lapins pesant de 2 kg à $2^1/_2$ kg, reçoivent à 6 heures du soir, en injection sous-cutanée, le produit de broyage de 4 comprimés Burroughs, réprésentent 12 dg. de glande thyroïde de mouton. Le même soir, à 8 heures, premier prélèvement de sang à la veine marginale ext. de l'oreille: Sérum I.

Le lendemain, à $8^1/_2$ h. du matin, 2e prise de sang: Sérum II. 3e et 4e saignée à 3 h. et à 8 h. du soir: sérum III et IV.

Les jours suivants, saignées au matin et au soir.

Voici les résultats des dosages:

	Lapin I			Lapin II			Lapin III		
	Pouvoir alexique	Pouvoir sensibil.	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir alexique	Pouvoir sensibil.	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir alexique	Pouvoir sensibil.	Pouvoir hémolyt. global
Sérum I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,70	0,20	0,40	1,15	0,65	0,95	indos.	indos.	indos.
„ II	1,30	1,80	2,20	1,35	1,30	1,55	0,80	1,85	2,05
„ III	1,55	2,15	2,40	1,40	2,10	2,40	1,45	1,75	2,00
„ IV	1,40	2,00	2,25	1,50	1,90	2,60	1,10	0,85	1,05
„ V	1,05	1,80	0,95	1,20	0,95	1,05	1,00	indos.	0,35
„ VI	0,60	indos.	indos.	0,80	indos.	indos.	0,85	0,95	0,80
„ VII	0,70	1,20	1,00	0,80	0,60	0,55	0,95	0,80	0,80
„ VIII	0,95	0,80	0,75	0,95	1,30	1,15	1,05	1,10	1,10
„ IX	1,05	0,90	1,10	1,05	1,05	1,10	1,00	1,00	1,05
„ X	0,90	1,35	1,00	1,00	0,90	1,05	0,90	1,15	1,05
„ XI	0,95	0,80	0,95	0,95	1,10	1,05	1,05	0,95	1,00
„ XII	0,90	0,85	1,05	1,00	0,85	0,90	1,00	1,10	1,15

Expérience II:

Deux lapins pesant respectivement 2.800 gr et 3100 gr reçoivent à 5 h. du soir, en injection sous-cutanée, le produit de broyage d'une glande thyroïde de cobaye recueillie 2 jours auparavant et desséchée dans le vide.

Les prélèvements de sérum ont été faits aux mêmes intervalles que dans l'exp. I, dont celle-ci ne diffère que par ce qu'elle est destinée aux dosages des quantités d'alex. etc., et non plus du pouvoir alex., sensibilis. etc. (la signification de cette distinction a été exposée plus haut).

Les résultats étant très semblables pour les 2 lapins, je me contente de reproduire, dans le graphique ci-contre ceux relatifs au lapin V.

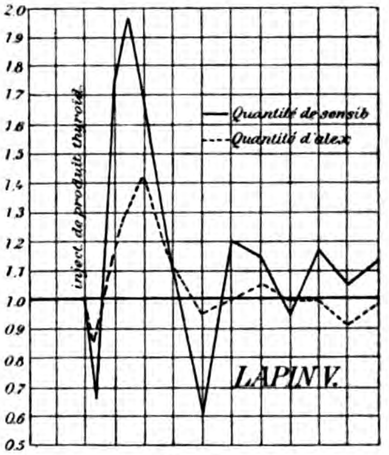


Fig. 3.

Il ressort nettement de ces deux expériences que, chez le lapin, le traitement thyroïdien, sous forme d'injection sous-cutanée unique, produit une hausse du pouvoir alexique dont le maximum a été atteint, entre 18 et 24 heures après l'injection. Cette hausse n'est pas très forte, ne dépassant guère 1,5, assez importante pourtant pour

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

n'être pas discutable, car le pouvoir alexique, lors des essais du sérum témoin s'était toujours montré d'une constance remarquable (les variations ne dépassaient jamais le $^1/_{10}$ de la valeur normale).

Cet accroissement ne s'établit pas de la même façon chez tous les lapins: Déjà perceptible, deux heures après l'injection, chez le lapin I, il n'apparaît chez les autres, qu'à la 2e ou 3e saignée, et si nous examinons les résultats du sérum I, nous voyons qu'à ce moment, le pouvoir alexique présente une chute marquée, au-dessous de la valeur normale. Cette baisse, nous conviendrons de l'appeler dorénavant **„phase négative"**.

Après avoir atteint son maximum, le pouvoir alexique décroit rapidement, l'augmentation disparait complètement vers la 48e heure, puis survient une nouvelle «phase négative» plus ou moins marquée que suit bientôt un retour progressif à la normale.

La courbe du pouvoir sensibilisateur n'est pas sans présenter une certaine analogie avec celle du p. alexique. Elle en diffère cependant 1⁰ par l'intensité de l'augmentation, celle-ci allant dans un cas jusqu'à 2,2; 2⁰ par la plus grande promptitude de l'accroissement, le maximum du P. S. devançant en général, nettement celui du P. A.; 3⁰ par la constance de la phase négative avant l'augmentation; 4⁰ par une plus grande instabilité, une irrégularité plus capricieuse des diverses phases, se traduisant par des différences plus marquées d'un animal à l'autre, et plus nettement encore par l'état «oscillatoire» de la courbe dans la période de retour à la normale.

Je crois devoir dès maintenant attirer l'attention sur cette instabilité relative du P. S. dans les états d'hyperthyroïdie expérimentale, car il nous sera donner de la retrouver plus nettement, s'il se peut, dans les expériences que nous ferons chez le chien.

Quant au pouvoir hémolyt. global, les valeurs qui le représentent, nous montrent que ses fluctuations tiennent à la fois de celles de l'alexine et de celles de la sensibilisatrice. Ce fait est fréquent chez le lapin. Le sérum de cet animal est en effet peu alexique, mais sa sensibilisatrice antipoule assez énergique, il en résulte une appropriation très parfaite de ces substances l'une à l'autre, ni excès, ni déficit trop marqué de l'une d'elle, et toute augmentation de l'une ou de l'autre entraîne une augmentation de la quantité d'hémolysine composée, le pouvoir hémolytique global est sensiblement proportionnel au produit du pouvoir alexique par le P. S. Aussi, la courbe du P. H. G. se trouve-t-elle, en règle générale, au-dessus de celles du P. S. et du P. A., quand celles-ci se trouvent dans la phase positive ou d'augmentation. Elle est souvent intercalée entre les deux quand l'une de celle-ci est dans la phase positive, l'autre dans la phase négative, et au-dessous d'elles quand elles sont toutes deux dans la phase négative.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pourtant il va sans dire, que l'on ne doit pas attacher à de pareilles formules, une valeur exagérée d'abord à cause de la complexité extrême que revêtent parfois les phénomènes d'hémolyse, ensuite et surtout en raison des résultats déconcertants que peuvent donner les erreurs d'ordre technique toujours inhérentes à de pareilles recherches.

Cette propriété de la courbe du P. H. G. ne se rencontre d'ailleurs nettement que dans les cas où l'un des deux éléments, alexine ou ambocepteur, n'est pas en trop grand excès. Sinon la courbe du P. H. G. se confond sensiblement avec celle de l'élément dont il y a pénurie, autrement dit, le P. H. G. ne se ressent guère d'une augmentation de l'élément déjà surabondant.

Toutes ces considérations relatives aux variations du P. H. G. du P. A. et du P. S. (exp. I) s'appliquent également aux variations des quantités d'alexine, de sensibilisatrice etc. (exp. II). Voyons maintenaut quelles sont chez un même animal, les relations entre ces deux séries de valeurs.

Expérience III:

2 lapins, pesant 3 kg 600 et 4 kg reçoivent en injection sous-cutanée, le 1er le produit de broyage de 2 corps thyroïdes frais de cobayes, le 2e, 15 cg de glande thyroïde de mouton.

Prélèvement des échantillons de sérum, comme dans les exp. précédentes.

Lapin VI.

	Quantités d'alexine	Pouvoir alexique	Quantités de sensibilis.	Pouvoir sensibilis.	Quantités d'hémo-lysine	Pouvoir hémolyt.
Sérum I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,85	0,90	indos.	indos.	indos.	indos.
„ II	1,30	1,24	1,74	1,93	2,05	2,30
„ III	1,45	1,35	1,90	2,10	2,20	2,65
„ IV	1,15	1,08	1,06	1,13	1,20	1,25
„ V	1,05	1,05	indos.	indos.	indos.	indos.
„ VI	0,90	0,95	0,80	0,60	0,80	0,72
„ VII	1,00	1,00	1,65	1,23	1,18	1,30
„ VIII	1,12	1,08	1,00	1,04	1,05	1,20
„ IX	1,05	1,00	0,90	0,82	0,90	0,90
„ X	1,15	1,10	0,90	0,95	1,00	1,15
„ XI	1,00	0,97	0,98	0,95	0,95	0,90
„ XII	1,05	1,05	1,10	1,15	1,10	1,25

Lapin VII.

	Quantités d'alexine	Pouvoir alexique	Quantités de sensibilis.	Pouvoir sensibilis.	Quantités d'hémo-lysine	Pouvoir hémolyt.
Sérum I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,60	0,74	indos.	indos.	indos.	indos.
„ II	1,46	1,30	0,22	1,80	2,10	2,80
„ III	1,60	1,40	1,92	2,20	2,00	2,58
„ IV	1,00	1,00	1,23	1,40	1,28	1,40
„ V	0,72	0,80	0,35	indos.	0,72	indos.
„ VI	0,65	0,80	0,80	0,70	0,90	0,68
„ VII	1,00	1,00	1,20	1,38	1,04	1,10
„ VIII	1,00	1,00	0,96	1,00	0.92	1,00
„ IX	0,80	0,88	1,14	1,26	1,00	1,00
„ X	1,24	1,07	0,97	0,80	1,00	1,00
„ XI	manque	manque	manque	manque	manque	manque
„ XII	1,00	0,95	1,17	1,25	1,08	1,13

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nous pouvons conclure, de ces 2 expériences, que chez le lapin, dans les états hyperthyroïdiens provoqués, l'augmentation du pouvoir alexique est moindre que l'accroissement correspondant de la quantité d'alexine.

Et l'on en peut dire antaut de leur diminution dans les phases négatives.

Il semble, somme toute, que les choses se passent, comme si la fixation de l'alexine sur les globules croissait moins vite que sa concentration dans le sérum.

Pour la sensibilisatrice, nous avons exactement l'opposé: L'activité sensibilisatrice du sérum paraît croître constamment plus vite que sa teneur en sensibilisatrice.

En raison de la nécessité d'employer pour chaque essai, une nouvelle émulsion globulaire, les résultats ci-dessus ne sont pas assez exacts pour déterminer avec précision le rapport exact des deux valeurs. Mais par les recherches que j'ai faites, en ajoutant à une même quantité d'une même émulsion globulaire, largement additionnée d'alexine, des doses croissantes d'un même sérum sensibilisateur (sérum de lapin, chauffé à 51°), j'ai pu constater, que dans bien des cas, les anticorps normaux du sérum, se comportaient dans l'hémolyse comme si une partie en était fixée sous une forme inactive. Représentons par X la quantité de sensibilisatrice, ainsi perdue pour l'hémolyse et par A, B, C, la quantité totale, l'hémolyse sera proportionelle non pas à A, B, C, D, E, mais à A—X, B—X, C—X, D—X, E—X. Le rapport arithmétique sera bien le même, mais non le rapport géométrique des deux séries de valeurs, il en résultera que la progression étant plus rapide dans la 2e série, l'effet hémolytique croîtra plus vite que la quantité de sensibilisatrice ajoutée. J'ai pu, dans une multitude de cas, et pour les sérums naturels les plus divers, retrouver cette proportionnalité rigoureuse entre l'effet hémolytique d'une part, et, d'autre part, la quantité totale de sensibilisatrice, diminuée d'une quantité constante; je n'en vois pas d'explication plus logique que la fixation de cette portion X sous une forme inactive, cette fixation pouvant résulter, soit d'une précipitation sur un élément protéique du globule, soit d'une combinaison avec une albumine quelconque du sérum alexique. En raison de la constance véritablement remarquable, de la quantité d'ambocepteur ainsi déviée, inactivée, la première hypothèse me paraît plus plausible, la quantité de globules, étant dans nos hémolyses, le seul élément qui ne varie pas.

Voyons maintenant les effets du traitement thyroïdien chez le cobaye.

Eu égard à la petite taille de ces animaux, j'ai dû forcement réduire le nombre des saignées et écourter les expériences. Dans la majorité des cas, je me suis borné au dosage de l'alexine. En effet, le sérum de cobaye présente une pauvreté extrême en ambocepteurs naturels et pour les doser, il nous faudrait employer des masses de sérum telles que nous risquerions de voir entrer en jeu, les hémolyses parasitaires, engendrées par les lipoïdes hémolytiques du sérum.

Pour le dosage de l'alexine, je me suis toujours servi de globules de lapin, bien lavés, et sensibilisés énergiquement par un sérum de cobaye immunisé contre ces hématies. Cette manière de faire est très avantageuse parce que toute sensibilisatrice quel que soit l'animal qui nous la fournit, n'est jamais mieux réactivable que par l'alexine d'un animal de même espèce.

Expérience 1:

Quatre cobayes mâles, pesant de 600 à 800 gr, reçoivent à 8 heures du matin, une injection composée du produit de broyage d'un corps thyroïde de cobaye.

L'on effectue une première saignée à 6 heures du soir, une 2e le lendemain matin à 10 heures, une 3e le même jour à 9 heures du soir, enfin 2 saignées, les 2 jours suivants vers 10 heures du matin.

Les 3 saignées, ainsi que celle destinée à nous fournir le sérum témoin, ont été pratiquées par section de l'oreille, ce qui représente un traumatisme minime, ne donnant lieu à aucune inflammation sérieuse, vraisemblablement incapable, par conséquent, de modifier notablement la composition du sang. Les autres saignées ont dû être faites par section des saphènes externes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Voici le résultat des dosages pour le p. alexique:

	Cobaye I	Cobaye II	Cobaye III	Cobaye IV
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	1,15	1,15	1,25	0,90
„ II	1,40	1,40	1,65	1,55
„ III	1,05	0,95	0,85	0,90
„ IV	0,85	1,05	1,10	1,05
„ V	1,00	0,95	1,05	0,90

Ces protocoles d'expérience nous montrent, que chez le cobaye, comme chez le lapin, le traitement thyroïdien produit une augmentation du p. alexique. L'augmentation paraît, d'une façon générale moins forte que chez le lapin, en revanche, il semble qu'elle s'établisse toujours d'emblée sans phase négative préalable, sauf chez le cobaye IV. Il est vrai que si celle-ci ne figure pas dans les résultats relatifs aux 3 autres, cela peut fort bien tenir, à ce qu'elle avait disparu au moment de la 1re saignée (sérum I).

La phase négative consécutive au maximum paraît au contraire ne jamais manquer.

Le retour du p. alexique à sa valeur normale, ne présente rien de particulier.

J'en arrive maintenant aux effets bien plus intéressants que le traitement thyroïdien m'a donné chez le donnés chien.

En raison de la facilité de l'expérimentation, les expériences ont pu, ici, être prolongées bien plus longtemps et comme un animal du poids de 10—15 kg, ne peut guère se ressentir d'une augmentation du nombre des saignées, tant que celles-ci ne présentent pas une volume supérieur à 2—3 cm³, je n'ai pas craint de les renouveler plus fréquemment que chez le lapin et le cobaye pour pouvoir serrer de plus près, les détails de l'action qu'exercent les produits thyroïdiens. Toutes les saignées, ont été faites à la veine saphène externe, par perforation directe de la peau, au moyen d'une aiguille creuse à long biseau. Ce traumatisme minime, même répété fréquemment, n'entraîne pas la moindre réaction, pas la moindre thrombose vasculaire.

Voici quelques protocoles d'expériences:

Chien 1: Le chien d'un poids de 10 kg environ, subit d'abord dans les 15 jours qui précèdent l'injection, 5 saignées destinées à nous donner la valeur moyenne des p. alexique, hémolytique, sensibilisateur, et des quantités d'alexine, d'hémolysine etc. correspondantes.

L'injection des produits thyroïdiens, est faite à 8 heures du matin. Elle contient à peu près la matière d'un $^1/_2$ corps thyroïde de chien.

Une première saignée est faite à 10 heures du matin, une 2e une 3e, une 4e, respectivement à midi, 5 heures et 10 heures du soir. Le lendemain, 5e, 6e et 7e saignée à 8 heures du matin, 1 heures de l'après-midi, et 10 heures du soir. Le surlendemain, saignées, matin et soir.

Chaque saignée représente environ $2^1/_2$ cm³ de sang.

Dans le tableau ci-dessous, les valeurs représentant les quantités d'alexine etc. figurent à gauche de celles donnant les pouvoirs alexique etc. correspondants.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

	Alexine		Sensibilisatrice		Hémolysine	
Sérum I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,65	0,70	0,45	0,45	0,40	0 30
„ II	0,40	0,55	indos.	indos.	indos.	indos.
„ III	1,10	1,05	1,25	1,30	1,28	1 35
„ IV	1,45	1,35	1,65	1,90	1,75	2,00
„ V	1,45	1,30	1,75	2,08	1,95	2,35
„ VI	1,30	1,20	1,10	1,10	1,05	1,15
„ VII	1,15	1,05	indos.	indos.	indos.	indos.
„ VIII	1,10	1,05	indos.	indos.	indos.	indos.
„ IX	1,05	1,00	0,90	0,85	0,85	0,85
„ X	0,95	0,95	1,15	1,20	1,10	1,20
„ XI	0,95	1,00	1,05	1,00	1,00	1,00
„ XII	1,10	1,05	1,25	1,30	1,25	1,35
„ XIII	1,00	1,00	0,90	0,90	0,85	0,80
„ XIV	1,00	1,00	1,10	1,20	1,10	1,15
„ XV	—	—	0,95	1,05	manque	manque
„ XVI	—	—	—	—	—	—

L'examen des chiffres ci-dessus nous montre:

1° Que chez le chien comme chez le lapin, le pouvoir alexique et la quantité d'alexine subissent après injection de produits thyroïdiens, une baisse marquée, qui ne tarde pourtant pas à faire place à une augmentation régulière et progressive dont le maximum est atteint après 1 jour environ. Ce maximum paraît rester stationnaire pendant quelques heures, puis survient une décroissance de plus en plus rapide, et un retour à l'état normal, retour précédé d'une légère phase négative.

2° Les variations de la sensibilisatrice sont tout d'abord assez analogues à celles de l'alexine, plus marquées cependant: période négative du début plus forte, maximum plus élevé; suit alors la période de décroissance aboutissant rapidement à une phase négative intense pendant laquelle le P. S. et le P. H. G. sont presque indosables. Le retour à la valeur normale ne tarde pas à s'effectuer, mais pendant quelques jours encore, le P. S. présente une grande instabilité se traduisant par un état oscillatoire marqué.

Comme je l'ai déjà laissé entendre, le chien peut nous fournir un cas tout à fait typique de concordance entre le P. S. et le P. H. G. Presque à aucun moment, les 2 valeurs ne présentent de différence bien nette. Tout au plus se disjoignent-elles quelque peu au moment où le P. S. atteint son maximum. L'on ne peut mieux démontrer que cette concordance si parfaite tient à la grande activité alexique du sérum et à la faiblesse relative de son P. S. (vis-à-vis des hématies humaines, que l'on a employées pour ces expériences).

*
* *

Dans toutes les expériences qui précédent, les produits thyroïdiens ont été donnés en injection. Qu'advient il quand on les administre par voie gastrique? Cette recherche à son importance car elle nous permet de répondre à cette objection, que j'ai entendu formuler par Nolf, que l'injection des produits thyroïdiens agirait uniquement comme injection d'albumines étrangères, à la façon des injections de sérums étrangers et de peptone.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Lapin VIII:

Après détermination du P. A., du P. S. et du P. H. G. on lui fait ingérer, au moyen de la sonde œsophagienne, 3 comprimés Burroughs à 3 dg, délayés dans du liquide physiologique. Saignées comme pour les lapins précédents.

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibilis.	Pouvoir alexique		Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibilis.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,90	Sérum VII	0,85	0,90	0,95
„ I	0,90	0,95	0,95	„ VIII	0,55	0,60	0,85
„ II	0,55	0,60	0,85	„ IX	0,95	0,95	1,00
„ III	0,85	0,90	0,90	„ X	1,10	1,10	1,05
„ IV	1,45	1,35	1,25	„ XI	1,00	1,00	1,05
„ V	1,90	1,60	1,45	„ XII	1,15	1,10	1,00
„ VI	1,10	1,05	1,10	„ XIII	1,05	1,05	0,95

Chien III: Reçoit par voie buccale, un corps thyroïde frais, de chien adulte. Saignées comme chez le chien I. Résultats: Ils montrent une augmentation immédiate (= sans phase négative préalable) de l'alexine atteignant son maximum à la saignée VIII (P. A. = 1,40). Pour le P. S. légère phase négative (P. S. = 0,85) à la saignée I maximum (P. S. = 1,65) á la saignée VII.

La confrontation de ces expériences avec celles d'injection, nous montre qu'il n'y a pas de différences essentielles entre les effets des produits thyroïdiens injectés et ingérés. Il semble seulement que dans le 2d cas, les phénomènes présentent une allure plus traînante, toutes les phases étant allongées. En un mot, les produits thyroïdiens **ingérés** agiraient plus **lentement** que si on les introduit par voie sous-cutanée.

De plus, on ne retrouve pas dans ces courbes, les irrégularités et les oscillations qui se montraient si nettement dans les précédentes. Les effets de l'ingestion paraissent donc, non seulement plus lents, mais aussi moins brutaux, plus progressifs et plus réguliers, sans doute parce que la résorption est plus graduelle et l'action exercée sur les cellules réceptives, moins massive.

* * *

Il nous reste à examiner une dernière variante du traitement thyroïdien: Qu'arrive-t-il quand, au lieu de donner une seule dose, on prolonge le traitement, en répétant les doses ingérées ou injectées?

Lapins IX, X:

Reçoivent, le premier par voie buccale, le dernier en injection sous-cutanée, le produit de délayage de 3 comprimés Burroughs à 3 dg. Sérums I, II et III prélevés 3 h., 12 h. et 18 h. après. Immédiatement après la 3e saignée, nouvelle dose de produits thyroïdiens; 4e, 5e et 6e prise de sang, 3 h., 12 h. et 18 h. après. Puis l'on donne une 3e dose de produits et une 4e le lendemain. Ci-dessous les résultats de ces expériences (voir le tableau suivant).

Je crois inutile de reproduire ici les protocoles des expériences faites sur les chiens, car leurs résultats concordent absolument avec ceux des recherches ci-dessus. Des unes comme des autres, nous pouvons conclure, que dans le traitement thyroïdien prolongé, les premières doses produisent un véritable effet cumulatif; autrement dit, quand l'on administre la 2e dose avant que la 1e ait épuisé son effet, non seulement elle prolonge cet effet, mais l'accroît encore. La 3e dose agit de même mais moins énergiquement; il semble qu'à ce moment les organes chargés de produire les anticorps naturels aient subi toute

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

	Lapin IX			Lapin X		
	P. hémolyt. global	Pouvoir sensibilis.	Pouvoir alexique	P. hémolyt. global	Pouvoir sensibilis.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1re dose						
Sérum I	0,40	0,45	0,92	0,90	0,88	1,12
„ II	1,50	1,27	2,30	1,80	1,61	1,48
„ III	1,85	1,76	1,51	2,12	1,93	1,45
2e dose						
Sérum IV	2,10	1,85	1,63	2,40	2,05	1,58
„ V	1,90	1,78	1,60	2,55	2,10	1,65
„ VI	1,80	1,78	1,51	2,35	2,00	1,60
3e dose						
Sérum VII	2,32	1,93	1,78	2,60	2.16	1,83
„ VIII	2,40	1,96	1,85	2,50	2,04	1,80
„ IX	manque	manque	manque	manque	manque	manque
4e dose						
Sérum X	1,60	1,07	1,62	1,80	1,26	1,45
„ XI	0,70	0,48	1,04	0,75	0,54	0,93
„ XII	0,94	1,05	0,82	0,70	0,88	0,74
„ XIII	1,10	1,00	1,09	1,05	1,10	0,90
„ XIV	1,00	1,12	0,94	0,76	0,85	1,02
„ XV	0,95	0,92	1,03	1,02	0,90	1,05

l'excitation dont ils sont susceptibles. Aussi les doses suivantes se montrent-elles impuissantes à retarder plus longtemps la chute de l'alexine et de la sensibilisatrice. Même la période négative ne tarde pas à apparaître, au moins dans le cas où le produit a été donné par voie sous-cutanée. L'ingestion paraît au contraire plus apte à empêcher cette phase négative, et même à maintenir une hausse persistante, très faible d'ailleurs, du P. H.

Les résultats sont un peu différents quand les doses, au lieu de se répéter à courts intervalles, sont assez espacées. Cela ressort des expériences suivantes:

Lapins XI et XII:

Reçoivent le 1er en injections, le 2e par voie buccale, de 3 en 3 jours, 4 doses de produits thyroïdiens: Ces doses comprennent chacune 2 comprimés Merck à 3 dg et $^1/_2$ corps thyroïde frais de cobaye.

Entre 2 injections consécutives, l'on pratique 4 saignées. Ci-dessous les résultats obtenus (voir le tableau suivant).

De cette expérience il ressort très nettement, que l'action de la 2e dose, survenant quand l'effet de la 1re s'est éteint, l'emporte constamment en intensité et promptitude sur l'action de la 1re. Et la 3e donne un effet encore un peu supérieur. Le maximum paraît atteint avec cette 3e dose qui réalise une augmentation du P. A., du P. S. et du P. H. G. telle que nous n'en avons jamais eu au cours des expériences précédentes.

Que conclure de là? De deux choses l'une: ou bien que la 1e dose, quand son action semble s'être évanouie laisse l'organe, qu'elle vient d'influencer, dans un état d'hyperexcitabilité, qui le rend apte à réagir plus vite et plus énergiquement à une 2e dose; ou bien, qu'une partie du produit, persiste dans l'organisme sans produire d'effet appréciable. La nouvelle dose venant s'ajouter à ce reliquat devrait ainsi sa plus grande activité à un véritable effet cumulatif. C'est là une explication qui concorde parfaitement avec

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Lapin XI			Lapin XII		
	P. hémolyt. global	Pouvoir alexique	Pouvoir sensibilis.	P. hémolyt. global	Pouvoir alexique	Pouvoir sensibilis.
Sérum I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1re dose						
Sérum I	indosable	0,74	0,32	0,78	0,92	0,53
„ II	1,30	1,27	1,14	1,13	1,12	1,58
„ III	1,83	1,43	1,03	1,60	1,28	1,64
„ IV	1,10	1,08	1,04	1,45	1,48	1,26
„ V	0,36	0,84	0,42	0,72	1,06	0,91
2e dose						
Sérum VI	2,10	1,46	1,76	1,93	1,24	1,67
„ VII	2,38	1,50	1,63	2,26	1,21	1,93
„ VIII	1,56	1,22	1,34	2,67	1,78	1,98
„ IX	0,74	0,88	0,92	1,72	1,32	1,53
„ X	1,08	1,03	1,05	1,10	0,89	1,08
3e dose						
Sérum XI	2,68	1,75	1,98	2,08	1,76	1,61
„ XII	3,26	1,73	2,42	3,10	1,94	1,96
„ XIII	2,90	1,70	2,29	3,00	1,92	1,84
„ XIV	1,30	1,12	1,28	1,95	1,05	1,80
„ XV	0,80	0,92	0,84	1,07	1,00	1,13
4e dose						
Sérum XVI	2,55	1,74	1,23	2,21	1,91	1,42
„ XVII	2,55	1,70	1,98	2,34	1,94	1,83
„ XVIII	2,05	1,25	1,75	1,15	1,13	1,02
„ XIX	0,94	0,86	1,12	0,62	0,74	0,73
„ XX	0,72	1,04	0,66	indosable	0,93	indosable
„ XXI	0,81	0,98	0,92	0,68	1,06	0,86

cette observation d'ordre clinique que l'intoxication thyroïdienne est parfois d'une soudaineté extrême, les phénomènes d'empoisonnement se présentant brusquement chez des individus qui avaient jusque là parfaitement toléré un traitement thyroïdien intensif.

II. Influence de la thyroïdectomie sur les propriétés hémolytiques du sérum.

Au début de ce paragraphe, quelques indications concernant la technique de la thyroïdectomie, ne paraîtront pas inutiles. Cette opération n'est en effet pas toujours des plus simple, et il importe qu'elle soit bien faite et aussi complète que possible pour que les phénomènes d'insuffisance se manifestent dans toute leur ampleur.

Je crois, dès l'abord, devoir dire, qu'il est en général peu indiqué d'utiliser le lapin pour ces expériences. Le corps thyroïde de cet animal présente en effet très fréquemment une disposition lobulée très irrégulière, et certains de ces lobules sont tellement enfouis dans le tissu graisseux du cou, dont ils ont et l'aspect et la consistance qu'on ne peut guère réussir une extirpation complète sans procéder à une véritable dissection, un véritable «évidement» de la région comprise entre le sternum et l'os hyoïde, ce qui constitue toujours une opération laborieuse autant qu'aléatoire.

Chez le cobaye, le corps thyroïde est facile à découvrir, si on le recherche méthodiquement au milieu des organes du cou. L'on doit pour cela inciser sur la ligne médiane, successivement la peau, l'aponévrose superficielle et moyenne, puis le tissu cellulaire prétrachéal qui sur les côtés de la trachée, s'étend sous la forme d'une aponévrose lâche et peu dense, renfermant dans son épaisseur le paquet vasculo-nerveux et le corps thyroïde: chaque moitié de ce dernier se présente sous l'aspect d'une masse dure, consistante, crescentiforme, facilement reconnaissable à l'irradiation des vaisseaux qui aboutissent à son bord interne et à ses pôles. Cette disposition de l'organe, en rend l'extirpation facile, mais il faut redouter de laisser dans le champ opératoire, des lobules thyroïdiens aberrants, ceux-ci sont en effet disséminés abondamment dans le tissu cellu-

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

laire de la région, et ne se trouvant pas tous, tant s'en faut, dans le voisinage des lobes principaux, ils risquent fort d'échapper à l'extirpation.

Aussi chez le cobaye thyroïdectomisé, la survie est-elle fréquente. Chez le lapin, elle est presque constante.

Les conditions sont infiniment meilleures chez le chien. Car si, chez lui, l'organe n'est pas toujours facile à découvrir, en revanche, une fois isolé, l'on ne peut le confondre comme chez le lapin et même chez le cobaye, avec du tissu cellulaire banal, à cause de sa consistance, de sa parfaite limitation vis-à-vis du tissu ambiant, enfin de la forme d'amande très caractéristique de chaque lobe. Mais comme ces lobes enfouis profondément entre la trachée en dehors, les muscles prévertébraux en arrière et le sterno-thyroïdien en avant, sont fortement écartés l'un de autre, réunis seulement par un isthme très mince et fort long qui se dissimule dans le tissu cellulaire prétrachéal, il importe de détruire ce tissu, et de préférence au thermo, pour éviter les hémorragies parenchymateuses presque incoercibles auxquelles il donne facilement lieu; le pédicule de l'organe pouvant contenir des ilôts de tissu glandulaire et particulièrement de tissu parathyroïdien, sa section doit être faite à ras du paquet vasculo-nerveux. Certains auteurs vont même jusqu'à conseiller une résection de la fourchette sternale, et un évidement de la partie supérieure du médiastin antérieur, sous prétexte que des lobules parathyroïdiens pourraient être disséminés jusque dans cette région. Mais cette nécessité est plus théorique que pratique, et j'ai obtenu de très bons résultats sans passer par cette complication opératoire.

Voici maintenant quelques protocoles d'expériences.

Chiens V et VI: Subissent la thyroïdectomie complète, le même jour, après une détermination soignée des pouvoirs hémolytique, alex. et sensib. de leurs sérums. Aucun traitement postopératoire n'est institué chez eux. La tétanie symptômatique de l'insuffisance thyroïdienne se manifeste dès le 3e jour chez le chien V, dès le 5e jour chez le chien VI. Ils meurent tous les deux dans une crise de convulsions, le 1er le 9e jour, le 2e le 12e jour après la thyroïdectomie.

Des saignées ont été pratiquées chez eux, quotidiennement, à partir du moment de l'extirpation.

	Chien V			Chien VI		
	P. hémolyt. global	Pouvoir sensibilis.	Pouvoir alexique	P. hémolyt. global	Pouvoir sensibilis.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,88	0,82	0,95	1,00	0,94	1,04
„ II	0,71	0,73	0,90	0,87	0,76	0,92
„ III	0,68	0,71	0,82	0,87	0,78	0,90
„ IV	0,62	0,56	0,82	0,83	0,72	0,90
„ V	0,53	0,43	0,67	0,78	0,63	0,85
„ VI	indosable	0,31	0,54	0,63	0,49	0,78
„ VII	„	indosable	0,54	0,52	0,46	0,61
„ VIII	„	„	0,45	0,36	0,37	0,59
„ IX	„	„	0,38	0,31	indosable	0,56
„ X	mort	—	0,21	indosable	„	0,45
„ XI	—	—	—	„	„	0,45
„ XII	—	—	—	„	„	0,32
„ XIII	—	—	—	„	„	0,30

Le sérum X du chien V et le sérum XIII du chien VI ont été obtenus de caillots recueillis post mortem.

Experiences sur des cobayes.

Cobayes V, VI, VII et VIII: Subissent la thyroïdectomie aussi complète que possible. Antérieurement à l'opération l'on a fait deux déterminations du P. A. de leurs sérums. L'on prélève chaque jour $^{1}/_{2}$ cm^{3} de sang, ce qui n'est pas excessif, ces cobayes pesant en moyenne 800 gr.

Les saignées sont faites dans les 1ers jours, aux vaisseaux de l'oreille, puis à la saphène externe, enfin aux veines du cou.

Le cobaye VII et VIII sont morts respectivement 8 et 10 jours après, en présentant des phénomènes tétaniques. Les 2 autres ont survécu et les phénomènes tétaniques ne se sont présentés chez eux que d'une manière assez fugitive.

Ci-dessous les dosages de l'alexine.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

	Cobaye V	Cobaye VI	Cobaye VII	Cobaye VIII
Serum T	1,00	1,00	1,00	1,00
Serum I	0,90	0,92	0,82	0,84
„ II	0,93	0,89	0,85	0,79
„ III	0,90	0,86	0,74	0,78
„ IV	0,86	0,82	0,70	0,72
„ V	0,81	0,77	0,62	0,69
„ VI	0.78	0,73	0,51	0,69
„ VII	0,78	0,64	0,48	0,63
„ VIII	0,43	0,64	0,41	0,60
„ IX	0,70	0,62	mort	0,51
„ X	0,74	0,62		0,52
„ XI	0,71	0,60		0,43
„ XII	0,70	0,63		0,37
„ XIII	0,70	0,38		mort
„ XIV	0,61	0,59		
„ XV	0,69	0,54		

Avant de tirer de ces chiffres, lès conclusions qu'ils comportent, j'attirerai dès maintenant l'attention sur la différence qu'ont présentée, dans la chute de leur p. alexique, les 2 cobayes qui ont succombé et ceux qui ont survécu. Comme la survie est sans doute due à une extirpation incomplète de l'organe, il ne sera pas inutile de montrer ce qu'il advient des propriétés cytolytiques du sérum, chez les chiens thyroïdectomisés incomplètement.

Chien VII: Thyroïdectomisé le 4 décembre, en vue d'une extirpation complète de l'organe. Ne subit aucun traitement opothérapique. Le début des crises tétaniques est moins précoce que chez les chiens V et VI. On ne les constate guère qu'à partir du 9 décembre. Ces crises reparaissent les jours suivants, sans s'accentuer notablement, puis redeviennent plus rares et à partir du 18, il n'en reste plus trace. Seulement l'animal présente une grande faiblesse musculaire se traduisant par une paresse extrême des mouvements; et de plus il y a des signes d'entérite intense. Il meurt le 10 janvier de dépérissement progressif sans avoir plus jamais présenté de phénomènes tétaniques.

L'autopsie révèle une grosse nodosité très consistante et bien limitée, enclavée entre la trachée et les muscles prévertébraux gauches. Au microscope, structure très nette de la glande thyroïde. Lors de la thyroïdectomie, malgré un nettoyage minutieur de la région il avait été impossible de rien découvrir.

Saignées quotidiennes à partir du moment de l'extirpation.

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique		Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum XVIII	0,47	0,60	0,49
„ I	0,78	0,78	0,86	„ XIX	0,40	0,53	0,46
„ II	0,81	0,83	0,94	„ XX	0,40	0,48	0,50
„ III	0,80	0,81	0,94	„ XXI	0,38	0,41	0,46
„ IV	0,80	0,83	0,90	„ XXII	0,32	0,47	0,42
„ V	0,74	0,76	0,85	„ XXIII	0,37	0,39	0,50
„ VI	0,70	0,71	0,82	„ XXIV	0,37	0,36	0,52
„ VII	0,72	0,71	0,73	„ XXV	0,40	0,43	0,57
„ VIII	0,65	0,74	0,60	„ XXVI	0,39	0,41	0,54
„ IX	0,62	0.66	0,63	„ XXVII	0,33	0,43	0,51
„ X	0,65	0,69	0,68	„ XXVIII	0,43	0,52	0.56
„ XI	0,56	0,58	0,60	„ XXIX	0,52	0,55	0,61
„ XII	0,64	0,62	0.65	„ XXX	0,38	0,47	0,58
„ XIII	0,61	0,57	0,64	„ XXXI	0,31	0,42	0,48(?)
„ XIV	0,58	0,59	0,62	„ XXXII	0.33	0,39	0,56
„ XV	0,52	0,54	0,56	„ XXXIII	manque	indos.	0,48
„ XVI	0,46	0,50	0,51	„ XXXIV	indos.	„	0,37
„ XVII	0,42	0,52	0,53	„ XXXV	„	„	0,32

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Chien VIII: Ici la thyroïdectomie a été intentionnellement incomplète: lors de l'extirpation, j'ai laissé dans la plaie une petite nodosité avoisinant le pôle supérieur de la glande et présentant tout-à-fait la même position que celle observée post mortem chez le chien VII. L'animal ainsi opéré ne tarde pas à présenter un grand affaiblissement musculaire, mais les phénomènes de tétanie apparaissent tardivement, restent très discrets et disparaissent dès le 10e jour. Au 15e jour, nouvelle intervention, en vue d'une extirpation définitive du nodule laissé en place, et maintenant considérablement hypertrophié. Les dosages du p. hémolytique etc. sont quotidiens comme dans le cas précédent.

	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique		Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	Sérum XI	0,64	0,73
„ I	0,71	0,87	„ XII	0,64	0,78
„ II	0,85	0,96	„ XIII	0,68	0,85
„ III	0,77	0,92	„ XIV	0,75	0,84
„ IV	0,72	0,86	„ XV	0,87	0,90
„ V	0,85	0,90	Extirpation du reliquat glandul.		
„ VI	0,63	0,84			
„ VII	0,61	0,79	„ XVI	0,63	0,72
„ VIII	0,55	0,82	„ XVII	0,51	0,65
„ IX	0,62	0,69	„ XVIII	0,33	0,42
„ X	0,57	0,73	„ XIX	indosable	0,31

L'animal meurt le 19e jour soit 5 jour après la dernière intervention, après avoir présenté des manifestations intenses de tétanie qui n'ont cessé de s'accentuer jusqu'à la mort.

La conclusion de toutes ces expériences est très nette: Chez le cobaye comme chez le chien, **la thyroïdectomie amène une chute rapide, progressive et définitive du p. hémolytique global, du p. alexique, mais surtout du p. sensibilisateur, mais à condition que l'extirpation soit absolument complète, portant à la fois sur les élément thyroïdiens et parathyroïdiens.**

Si cette extirpation est incomplète, laissant dans le champ opératoire des reliquats glandulaires, capables de suppléer provisoirement aux éléments enlevés, et de régénérer la glande, la diminution des propriétés cytotoxiques du sérum n'est, ni très rapide (5e jour seulement dans un cas), ni très intense (baisse d'$^1/_3$ au plus), ni surtout définitive.

En effet, après des phases d'augmentation et de diminution, nous assistons à un retour progressif des fonctions de l'organe se traduisant par la restitution presque intégrale des propriétés hémolytiques du sérum. Tel semble avoir été le cas chez le chien VIII avant la 2e intervention. Lorsque le reliquat glandulaire est très mimine, la chute du p. hémolytique peut être presque aussi intense que dans l'extirpation totale et dans ces conditions, l'animal n'a chance de survivre que si l'on institue dès le 1er jour un traitement capable de pallier aux phénomènes d'insuffisance, en attendant la régénération de l'organe.

III. Influence du traitement thyroïdien chez les animaux ecthyroïdés.

Nons examinerons d'abord ce qu'il advient des cobayes ecthyroïdés que l'on soumet au traitement opothérapique.

Cobayes IX, X, XI, mâles, pesant de 800 gr à 1 kg subissent la thyroïdectomie complète avec évidement soigné de la région sous-hyoïdienne. Les saignées sont effectuées de 2 en 2 jours aux vaisseaux de l'oreille. Dès le 4e jour, après de manifestations tétaniques discrètes, il a été institué un traitement thyroïdien intensif, chaque cobaye recevant matin et soir, un comprimé Merck à 1 dg.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Ci-dessous les valeurs du p. alexique.

	C. IX	C. X	C. XI		C. IX	C. X	C. XI
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum V	0,96	0,87	0,72
„ I	0,85	0,92	0,77	„ VI	1,05	0,92	0,79
„ II	0,66	0,71	0,70	„ VII	1,05	1,04	0,88
„ III	0,61	0,59	0,54	„ VIII	0,94	1,08	1,06
	Traitement thyroïd. commence			„ IX	0,98	0,90	0,93
				„ X	1,04	0,96	1,04
„ IV	0,96	0,68	0,56				

Voici maintenant un cas de traitement thyroïdien institué tardivement chez 3 cobayes ecthyroïdés. La médication opothérapique n'a en effet été instituée qu'au 9e jour après l'extirpation, alors que les phénomènes d'insuffisance thyroïdienne avaient atteint un haut degré d'intensité.

	C. XII	C. XIII	C. XIV		C. XII	C. XIII	C. XIV
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum VIII	0,22	0,32	0,27
„ I	1,00	0,83	0,90		Traitement thyroïdien		
„ II	0,86	0,78	0,84				
„ III	0,61	0,63	0,71	„ IX	0,22	0,43	0,38
„ IV	0,53	0,52	0,49	„ X	0,44	0,61	0,49
„ V	0,50	0,46	0,54	„ XI	0,77	0,85	0,72
„ VI	0,38	0,31	0,42	„ XII	0,93	1,04	0,89
„ VII	0,30	indos.	0,32				

Dans l'expérience suivante, le traitement thyroïdien a été institué d'emblée après l'opération et conduit d'une façon particulièrement intensive: 4 comprimés Merck à 1 dg.

	C. XV	C. XVI	C. XVII		C. XV	C. XVI	C. XVII
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum V	1,35	1,10	1,28
	Extirpation-traitem. thyroïd.			„ VI	1,08	1,24	1,18
				„ VII	1,13	1,24	1,09
„ I	0,87	1,03	0,95	„ VIII	1,04	0,98	1,45
„ II	1,07	1,12	1,09	„ IX	1,36	1,31	1,06
„ III	1,30	0,92	1,16	„ X	1,42	1,35	1,25
„ IV	1,16	1,18	1,23	„ XI	1,07	1,40	1,28

Nous pouvons, de ces 3 expériences, conclure que chez le cobaye complètement ecthyroïdé, le traitement thyroïdien institué d'emblée ou tardivement a une action incontestable sur le pouvoir cytotoxique du sérum qu'il empêche de déchoir lorsqu'on l'institue dès le jour de l'extirpation, et qu'il ramène à la valeur normale, si l'absence de traitement thyroïdien pendant les 1ers jours, a permis une déchéance marquée des propriétés cytolytiques du sang.

Et même l'expérience entreprise chez les cobayes XV, XVI et XVII prouve à l'évidence que si ce traitement thyroïdien est particulièrement énergique, il peut non seulement empêcher la déchéance du pouvoir cytolytique mais encore l'augmenter tout comme chez un animal normal, pourvu de son corps thyroïde.

Les choses se passent-elles pareillement chez les chiens? C'est ce que vont nous montrer les expériences ci-dessous:

Chien IX: Chien de 13 kg environ: L'on pratique chez lui la thyroïdectomie complète. Pas de traitement thyroïdien pendant les 3 premiers jours. On l'institue le 4e jour alors que les phénomènes tétaniques ont déjà une intensité suffisante pour compromettre la survie de l'animal.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique		Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum V	0,90	0,94	0,98
„ I	0,60	0,65	0,73	„ IV	1,04	1,12	0,96
„ II	0,55	0,60	0,67	„ VII	1,11	1,12	1,00
„ III	0,41	0,50	0,62	„ VIII	0,98	1,04	0,92
				„ IX	1,14	1,08	1,06
	Traitement thyroïdien			„ X	1,23	1,16	1,15
„ IV	0,63	0,76	0,85	„ XI	0,83	0,92	0,94

Dans cette expérience, les saignées ont été faites quotidiennement vers 9 heures du matin, tandis que les doses de produits étaient administrées vers 7 heures du soir. Ces doses consistaient en 5 comprimés Burroughs à 3 dg.

Dans l'expérience suivante, le traitement thyroïdien a été pratiqué d'une façon beaucoup plus intensive: 10 comprimés Burroughs par jour chez un chien de 9 kg.

Chien X: Thyroïdectomie complète. Convulsions tétaniques dès le 3e jour. Traitement institué dès le 5e, à raison de 3 g de glande par jour. Saignées quotidiennes.

	Pouvoir sensibil.	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir alexique		Pouvoir sensibil.	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir alexquie
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum VII	0,91	1,04	1,15
„ I	0,82	0,77	0,11	„ VIII	1,16	1,12	0,38
„ II	0,79	0,71	0,88	„ IX	1,25	1,60	1,21
„ III	0,74	0,68	0,82	„ X	1,07	1,32	1,28
„ IV	0,59	0,53	0,82	„ XI	1,38	1,45	1.26
„ V	0,45	0,49	0,75	„ XII	1,43	1,68	1,32
				„ XIII	1,09	1,46	1,43
	Traitement thyroïdien						
„ VI	0,68	0,65	0,94				

Voyons maintenant ce que donne un traitement thyroïdien intermittent.

Chien XI: Chienne de 8 kg. Subit la thyroïdectomie complète après 4 essais du pouvoir hémolytique etc. du sérum. Le traitement thyroïdien est pratiqué du 2e au 5e jour inclusivement, interrompu du 6e au 9e, repris du 10e au 19e, puis on interromp définitivement. L'animal meurt de convulsions 4 jours après.

Les doses quotidiennes de produits thyroïdiens étaient très modérées pour éviter tout effet cumulatif et permettre aux interruptions du traitement de faire sentir leurs effets immédiatement (voir le tableau suivant).

Nous voyons par ces expériences, que d'une façon générale le chien thyroïdectomisé réagit au traitement thyroïdien comme le cobaye: C'est-à-dire que si le traitement est institué d'emblée, à doses suffisantes, il n'apparaît aucune diminution du p. hémolytique du sérum. Bien au contraire, l'on peut avoir une augmentation, si le traitement est suffisamment énergique.

Lorsque l'on institue le traitement thyroïdien plus tardivement, après que les premiers phénomènes d'insuffisance se sont manifestés, la diminution déjà nette du pouvoir cytolytique ne tarde pas à faire place à une augmentation, en sorte que le pouvoir hémolytique revient à sa valeur normale et peut même la dépasser.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00
„ I	0,78	0,82	0,95
	Traitement thyroïdien		
„ II	0,94	0,92	1,04
„ III	1,08	1,10	1,00
„ IV	1,18	1,15	1,08
„ V	1,16	1,15	1,05
	Interruption du traitement		
„ VI	1,04	0,87	0,98
„ VII	0,72	0,78	0,82
„ VIII	0,61	0,71	0,74

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
	Reprise du traitement		
Sérum IX	0,48	0,63	0,68
„ X	0,62	0,69	0,85
„ XI	0.69	0 75	0,97
„ XII	0,94	0,91	1,04
„ XIII	0,98	0,96	1,04
	Interruption du traitement		
„ XIV	0,80	0,83	1,00
„ XV	0,63	0,75	0,88
„ XVI	0,52	0,62	0,71
„ XVII	indosable	0,40	0,61

Si les doses de produits thyroïdiens sont administrées par *intermittences*, chaque interruption se marque par une déchéance rapide des propriétés alexiques et sensibilisatrices, chaque reprise du traitement par un relèvement immédiat de ces propriétés, relèvement toujours plus on moins proportionné comme intensité et promptitude à la dose de produits administrés.

* * *

Comme nous n'avons jamais dans ces expériences laissé s'écouler un temps *bien notable* avant d'instituer ou de reprendre le traitement thyroïdien, il n'est pas sans intérêt de rechercher si celui-ci conserve encore la même efficacité quand l'on prolonge considérablement ce délai. Pour ce faire, il convient d'instituer chez l'animal un traitement palliatif de l'insuffisance thyroïdienne, en recourant, p. ex., à un des nombreux antispasmodiques que renferme l'arsenal thérapeutique: KBi, belladone, hyoscine etc. C'est au bromure et à la belladone que je me suis adressé dans l'expérience suivante, comme aux plus commodes et aux moins dangereux.

Chien XII: Chienne de 14 kg. Après avoir subi la thyroïdectomie complète, reçoit quotidiennement durant les 12 jours qui suivent l'opération, 3 g de KBr et 4 gouttes de teinture de belladone. Affaiblissement musculaire très prompt, entérite intense, mais pas trace de tétanie. Le traitement ayant été interrompu le 12e jour, il a y dès le lendemain des phénomènes convulsifs très nets. L'on institue alors un traitement thyroïdien à doses moyennes: 5 comprimés à 3 dg par jour. Les convulsions disparaissent mais néanmoins l'animal meurt le 2e jour. L'autopsie ne révèle aucune régénération de tissus thyroïdiens, pas plus dans la région cervicale que dans l'espace rétrosternal. *Dégénérescence graisseuse et atrophie très marquée du tissu hépatique.* Lésions hémorragiques de la muqueuse intestinale.

Voici les résultats des dosages, les saignées étant faites tous les 2 jours, sauf pendant le traitement thyroïdien où elles étaient quotidiennes (voir le tableau suivant).

Cette expérience qu'il m'a malheureusement été impossible de répéter, faute de temps, semble montrer que le traitement bromuré et la belladone, sans empêcher la chute du p. cytotoxique, l'entrave cependant dans une certaine mesure. Aussi, voyons-nous la valeur du pouvoir cytotoxique baisser au moment où on interromp la médication susdite.

Mais l'intérêt principal de cette expérience consiste dans l'inefficacité complète du traitement thyroïdien institué trop **tardivement.**

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00
	Thyroïdectomie; KBr + belladone		
„ I	0,61	0,69	0,85
„ II	0,60	0,74	0,78
„ III	0,56	0,62	0,73
„ IV	0,59	0,68	0,76
„ V	0,58	0,68	0,74
„ VI	0,52	0,61	0,68

	Pouvoir hémolyt. global	Pouvoir sensibil.	Pouvoir alexique
	Interruption du traitement au KBr		
Sérum VII	0,36	0,54	0,52
„ VIII	0,31	0,41	0,47
	Traitement thyroïdien		
„ IX	0,24	0,38	0,45
„ X	0,28	0,38	0,49
„ XI	indosable	indosable	0,42
„ XII	„	0,32	0,38
„ XIII	„	indosable	0,40

Le sérum XIII provient d'un caillot retiré du cœur à l'autopsie.

Si nous admettons avec Nolf, l'origine hépatique des anticorps naturels du sérum, l'on pourrait trouver de cette impuissance de la médication thyroïdienend, une explication très plausible dans les lésions de dégénérescence du foie, signalées plus haut. L'on conçoit en effet que si le traitement thyroïdien agit sur les sécrétions cytotoxiques en excitant les cellules hépatiques, l'intégrité de ces cellules constitue la condition sine qua non, de l'efficacité de cette excitation.

IV. Influence de l'opothérapie thyroïdienne sur la rapidité de régéneration des cytolysines naturelles chez l'animal normal.

L'expérience par laquelle je vais terminer ce chapitre constitue en quelque sorte le corollaire des précédentes: Elle nous montre en effet quelle action la médication thyroïdienne exerce sur le relèvement du p. alexique, lorsque, chez un animal, l'on a provoqué une baisse de ce pouvoir par des moyens appropriés.

Les moyens que nous pouvons employer pour ce faire, sont nombreux: Je citerai, entre autres, la saignée, l'injection de globules étrangers, de cellules étrangères, de levure p. ex. C'est à ce dernier moyen que j'ai me suis adressé, comme au plus efficace.

Déjà in vitro, des quantités très faibles de cellules de levure lavées, sont capables de débarrasser promptement un sérum de son alexine. L'action ne paraît pas moins énergique quand on injecte ce produit in vivo, à la dose d'$^1/_2$ gr par kg d'animal. Presque immédiatement après cette injection, il se produit une leucopénie intense, et le sérum révèle une diminution marquée de son pouvoir alexique: Cette diminution peut être de $^2/_3$. La restitution complète du P. A. normal exige une dizaine d'heures. Une fois qu'elle a débuté, elle se fait d'ailleurs rapidement et le lendemain, l'on trouve toujours un P. A. normal ou même légèrement supérieur à la normale.

Ayant donc institué chez 3 cobayes, un traitement thyroïdien modéré, et continu, je leur injectai 6 jours après le début de ce traitement, $^1/_2$ dg de levure fraîche, par 100 gr d'animal. Même injection chez 3 cobayes normaux. Le tableau suivant nous montre quelle fut d'heure en heure l'évolution du p. alexique (voir le tableau suivant).

Ces chiffres nous révèlent clairement chez les cobayes hyperthyroïdés, un relèvement du p. alex. plus prompt et plus notable que chez les animaux normaux.

C'est un argument de plus en faveur de l'hypothèse que les produits thyroïdiens sont doués d'une véritable action excitante sur les cellules chargées de produire les cytotoxines naturelles du sérum.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Cobayes normaux			Cobayes injectés de levure		
	C. I	C. II	C. III	C. IV	C. V	C. VI
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,65	0,53	0,68	0,49	0,61	0,73
„ II	0,41	0,32	0,46	0,40	0,46	0,52
„ III	0,38	0,27	0,43	0,42	0.31	0,36
„ IV	0,40	0,21	0,29	0,38	0,52	0,30
„ V	0,45	0,24	indosable	0,61	0,79	0,47
„ VI	0,45	0,20	0,30	0,87	0,88	0,65
„ VII	0,67	0,34	0,52	0,95	0,95	0,96
„ VIII	0,92	0,58	0,73	1,15	1,22	1,08
„ IX	1,05	0,77	0,80	1,20	1,20	1,14

Chapitre II.

Influence de l'iode et des iodiques sur les cytolysines naturelles du sérum.

Le titre de ce chapitre nous indique déjà que, pour le but que nous occupe, le traitement iodé peut être employé sous deux formes: Iode en nature, et composés à base d'iode ou iodiques.

A cause du peu de maniabilité du produit, je n'ai utilisé que rarement l'iode en nature, sous forme de teinture d'iode (en badigeonnages) ou de solution hydroalcoolique ou iodurée très étendue, pour l'usage interne.

Les iodiques, au contraire, constituent pour la plupart des produits infiniment plus maniables. Leur nombre est très considérable, les fabricants s'étant évertués à préparer des combinaisons plus inoffensives que les formes classiques du traitement iodé: Iodures de K, de Na etc.

Comme leur préocupation dominante était surtout de rendre plus rares les phénomènes d'intoxication connus sous le nom d'iodisme, ils s'adressèrent de préférence aux combinaisons d'iode avec les substances alimentaires, espérant que sous ces formes plus physiologiques, l'iode serait mieux toléré par l'organisme. C'est ainsi que nous avons dans le commerce, des combinaisous d'iode et d'hydrocarbonés: L'iodomaïsine, par ex.

Ou bien des combinaisons d'iode et de matières albuminoïdes: Iodalbumines, iodpeptone, iodone, iodalose, iodoglidine, ces préparations ne différant guère que par l'albumine employée pour servir d'excipient à l'iode.

Ou bien, et ces préparations nous arrêteront particulièrement, à cause des facilités et des avantages de leur emploi, ce sont des combinaisons d'iode et de matières grasses, dans lesquelles on a mis à contribution la propriété que possède l'acide oléique d'être non saturé, de présenter dans sa molécule, deux atomes de carbone réunis par une double valence, ce qui permet l'introduction de deux atomes monovalents. Étant donné le poids atomique très élevé de l'iode (P = 27), les combinaisons qu'il forme avec les matières grasses, peuvent présenter une teneur d'iode réellement remarquable. Ainsi l'iodipine Merck, combinaison d'huile de sésame et d'iode, peut renfermer plus de 30 °/₀ d'iode, et cette maison vend couramment une combinaison à 25 °/₀, très pratique pour les injections, et une à 10 °/₀ préférable, me semble-t-il, pour l'introduction par voie buccale.

C'est de cet iodique que je me suis servi le plus couramment pour mes expériences. Il présente en effet les avantages suivants:

1° Possibilité d'en injecter ou d'en faire ingérer des quantités considérables, aux animaux les plus divers, sans risque d'intoxication: Il ne semble pas qu'au point de vue de la production des phénomènes d'iodisme, il puisse y avoir d'iodique plus inoffensif que l'iodipine. L'on peut en l'espace de 2 ou 3 jours injecter à un animal, 7, 8, 10 cm³ d'iodipine à 10 °/₀, par kg, sans inconvénient aucun. De pareilles doses d'iodes seraient absolument intolérables si on les administrait sous forme d'iodpeptone ou d'iodures. Je citerai à ce propos, un exemple caractéristique: Comme l'a démontré Cantani (17), le cobaye présente vis-à-vis de l'iode une sensibilité toute particulière, à telle enseigne qu'un centigramme de ce produit en solution iodo-glycérinée constitue déjà pour lui, une dose dangereuse. Or, quand je recherchais l'influence de

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

l'iode sur les infections aigues, il m'est arrivé à plusieurs reprises d'administrer à des cobayes d'un $^1/_2$ kg, 4, 5, 6 cm³ d'iodipine à 10 % en l'espace de deux ou 3 jours. Et comme le montreront les protocoles d'expériences donnés au chapitre III, non seulement cette dose ne parut pas nuire aux animaux, mais elle eut même une influence très heureuse sur l'infection qu'on leur avait inoculée.

2° Décomposition lente et progressive de l'iodipine déposée dans le tissu graisseux, ce qui explique l'inocuité du produit et lui permet d'exercer une action durable et régulière; cette lenteur dans l'élimination et l'utilisation de l'iodipine, ressort bien d'une recherche de Winternitz (18), que put retrouver de l'iode dans les urines, onze mois après une injection de cette substance!!

3° Possibilité d'employer le produit en injections ou en ingestion. Les injections doivent être faites de préférence dans le tissu musculaire. Peu de précautions sont nécessaires, le produit ayant grande tendance à rester stérile.

Pour l'introduction par la voie buccale, on peut en outre des formes susdites, utiliser l'iodipine solidifiée, en pastilles contenant 5 cg d'iode. Je me suis servi de cette préparation dans quelques expériences que j'ai faites sur moi-même.

Ces préliminaires étant donnés, je passe aux résultats du traitement à l'iodipine.

Je suivrai pour ces expériences, autant que possible, le même ordre qu'au chapitre précédent. C'est dire que j'envisagerai d'abord l'influence du traitement iodé chez les animaux sains, à corps thyroïde intact, puis chez les animaux éthyroïdés.

L'action du traitement iodé présentant moins de variantes d'un animal à l'autre, je m'abstiendrai pour éviter des répétitions inutiles, de commenter isolément les résultats de chaque expérience. Les protocoles de toutes les recherches seront donnés d'abord, puis les conclusions générales qui en résultent.

I. Influence du traitement iodé chez les animaux à corps thyroïde intact.

Expériences chez le cobaye:

I. 4 cobayes pesant de 600 à 800 gr reçoivent, sous la peau de l'abdomen, une injection de 1 cm³ d'iodipine à 25 %. Avant cette injection, l'on a procédé à 2 reprises à une détermination minutieuse du p. alexique.

Les saignées sont pratiquées de jour en jour par section des vaisseaux de l'oreille.

	Cobaye I	Cobaye II	Cobaye III	Cobaye IV
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,92	1,12	1,05	1,16
„ II	1,40	1,50	1,44	1,57
„ III	1,45	1,37	1,36	1,54
„ IV	1,32	1,14	1,03	1,08
„ V	1,13	0,87	0,94	0,95
„ VI	1,05	1,04	0,98	1,02

II. 4 cobayes de 500 à 650 gr reçoivent une injection de 2 cm³ d'iodipine à 10 %. Saignées comme dans le cas précédent, mais ici, les dosages ont porté non plus sur la quantité d'alexine, mais sur le pouvoir alexique du sérum.

	Cobaye V	Cobaye VI	Cobaye VII	Cobaye VII
Sérum T	1.00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,98	1,08	1.00	1,03
„ II	1,17	1,25	1,19	1,35
„ III	1,31	1,39	1,30	1,62
„ IV	1,36	1,38	1,30	1,43
„ V	1,07	1,04	1,12	1,15
„ VI	0,89	0,98	0,93	0,86

Dans l'expérience qui va suivre, l'iodipine a été administrée par voie buccale.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Comme les cobayes n'acceptent les matières huileuses qu'avec une extrême répugnance, il convient d'introduire le produit dans leur estomac au moyen de la sonde, ou bien, si on le leur instille directement dans la cavité buccale, de leur faire prendre immédiatement après, une matière végétale dont ils soient friands: C'est le seul moyen d'éviter la régurgitation du produit, et par conséquent l'insuccès total de l'expérience.

III. 4 cobayes de 500—600 gr reçoivent par voie gastrique 3 cm^3 d'iodipine à 10%. Saignées comme dans les exp. ci-dessus.

Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	1,06	1,03	1,15	1,08
„ II	1,23	1,17	1,22	1,27
„ III	1 31	1,21	1,26	1,30
„ IV	1,30	1,18	1,26	1,26
„ V	1,19	1,05	1,15	1,03
„ VI	1,05	0,95	1,02	0,98

Expériences chez le lapin:

I. 4 lapins, tous normaux sauf le no III qui deux mois auparavant, a déjà reçu une injection de produits thyroïdiens, reçoivent, le no I et II en injection, les nos III et IV par voie gastrique, 4 cm^3 d'iodipine à 10%. Il a au préalable été procédé à 3 essais des pouvoirs hémolytique, alexique et sensibilis., à 48 h. d'intervalle. Saignées quotidiennes. Le sérum I a été prélevé 12 h. après l'injection ou l'ingestion du produit.

	Lapin I			Lapin II			Lapin III			Lapin IV		
	P. H.	P. S.	P. A.	P. H.	P. S.	P. A.	P. H.	P. S.	P. A.	P. H.	P. S.	P. A.
S. T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,30	0,35	0,91	0,50	0,43	1,11	1,02	0,9	1,05	0 63	0,70	1,00
„ II	2,16	1,70	1,35	2,66	1,63	1,38	1,80	1,74	1,14	1,05	0,95	1,19
„ III	2,35	1,98	1,47	2,28	1,77	1,51	1,97	1,82	1,26	1,50	1,37	1,29
„ IV	2,66	1,72	1,31	1,25	1,04	1,23	1,90	1,80	1,24	1,95	1,08	1,37
„ V	1,03	1,09	1,07	0,50	0,48	1,03	1,08	1,07	1,03	1,35	1,29	1,17
„ VI	0,72	0,45	1,02	1,00	0,97	1,05	0,60	0,61	1,00	0,88	0,83	1,09
„ VII	1,62	0,93	1,04	1,00	0,95	1,02	0,97	0,88	1,03	0,96	0,94	1,04

II. Dans l'expérience suivante, les dosages ont porté sur la teneur en alexine etc., et non plus sur le p. alex. etc. Le lapin V a reçu l'iodipine en injection, le lapin VI par voie gastrique. Dose employée: 2 cm^3 à 25%.

	Lapin V			Lapin VI		
	Q. H.	Q. S.	Q. A.	Q. H.	Q. S.	Q. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,31	0,43	1,84	0,85	0,82	1,07
„ II	2,04	1,78	1,36	1,64	1,48	1,23
„ III	2,68	1,97	1,49	1,97	1,63	1,28
„ IV	2,49	1,91	1,31	1,96	1,68	1,26
„ V	0,75	0,62	1,08	1,40	1,32	1,07
„ VI	1,00	1,06	0,93	0,78	0,74	1,05
„ VII	1,03	1,03	0,98	1,02	0,96	1,05

Expériences chez le chien:

Chien I: chien mâle de 12 kg environ. Après avoir déterminé à 4 reprises le P. H. G. et le P. A. de son sérum, on lui injecte à 7 h. du soir, 12 cm^3 d'iodipine à 10%, dans les muscles de la cuisse; 1re saignée le même jour à 10 h. du soir, 2e le lendemain à 8 h. du matin, 3e le même jour à 9 h. du soir, 4e le surlendemain à midi. A partir de ce moment, il est fait une saignée quotidienne, pendant 7 jours. Dans cette expérience, l'on n'a pas déterminé les variations du P. S., mais il est à présumer qu'elles correspondaient fidèlement à celles du P. H. G., car le sérum de cet animal était très alexique, et son activité sensibilisatrice, à en juger par quelques essais, très réduite.

Chien II: petit chien mâle de $6^1/_2$ kg. Injection de 6 cm^3 d'iodipine à 10%. Saignées comme dans le cas du chien I.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

	Chien I		Chien II		
	P. H. G.	P. A.	P. H. G.	P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,95	1,07	0,38	0,43	1,07
„ II	1,77	1,38	1,15	1,10	1,25
„ III	1,72	1,45	1,46	1,38	1,25
„ IV	1,07	1,21	2,13	1,95	1,34
„ V	0,61	1,03	0,59	indos.	1,05
„ VI	0,98	1,05	0,92	0,90	1,00
„ VII	0,82	0,97	0,98	0,98	1,02
„ VIII	1,07	0,99	1,21	1,17	1,06
„ IX	1,02	0,91	0,95	0,89	1,04

Chien III: Ici l'on a procédé à une évaluation simultanée des quantités d'alex., d'hémolysine etc. et du pouvoir alexique, hémolytique etc. correspondants. Comme les résultats obtenus montrent, entre les 2 séries de valeurs, les mêmes relations que nous avions déjà constatées à propos du traitement thyroïdien, je crois superflu de les reproduire.

Chien IV: On lui fait ingérer à 8 h. du soir, 4 cm^3 d'iodipine à 25 %. Saignées, le lendemain et le surlendemain à 8 h. du matin et à 6 h. du soir. Les jours suivants, saignées vers 2 h. de l'après-midi.

	P. H. G.	P. A.		P. H.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00			
„ I	0,84	0,93	Sérum VII	0,83	0,98
„ II	0,64	0,90	„ VIII	0,69	1,04
„ III	1,33	1,17	„ IX	0,98	0,92
„ IV	1,78	1,31	„ X	1,14	1,00
„ V	1,75	1,38	„ XI	0,89	1,04
„ VI	1,05	1,02	„ XII	1,03	0,97

* * *

Que se passe-t-il quand on multiplie les doses d'iodipine? Les expériences suivantes nous le montreront:

Lapins VII et VIII: Reçoivent 2 injections de 10 cm^3 d'iodipine, à 48 h. d'intervalle, puis une 2e injection de 2 cm^3, 24 h. après la 3e. Entre la 1re et la 2e, il a été fait 2 saignées: S. I et II. Le S. III a été prélevé 12 h. environ après la 2e injection. A partir de la 3e il a été pratiqué des saignées quotidiennes pendant 4 jours.

	Lapin VII			Lapin VIII	
	P. H. G.	P. S.	P. A.	P. H. G.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1re injection					
Sérum I	0,93	0,85	1,21	0,64	1,17
„ II	1,94	1,78	1,36	1,23	1,26
2e injection					
Sérum III	2,32	1,90	1,47	1,97	1,42
3e injection					
Sérum IV	2,38	1,98	1,59	2,10	1,65
„ V	2,40	1,95	1,86	2,45	1,60
4e injection					
Sérum VI	2,66	0,88	1,48	2,32	1,13
„ VII	1,11	1,04	1,23	1,86	0,95
„ VIII	0,65	0,63	1,02	1,08	1,08
„ IX	1,00	0,96	1,02	0,73	1,03
„ X	1,04	0,98	1,05	0,85	1,05

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Chien V: Reçoit 3 injections d'iodipine à 6 jours d'intervalle: chacune de ces injections représente à peu près 2 cm^3 par kg. Les saignées sont faites quotidiennement. Cette expérience est destinée à nous montrer l'influence des injections répétées à longs intervalles, alors que l'effet de l'injection précédente semble épuisé.

	P. S.	P. A.		P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum IX	0,34	0,95
1re injection					
Sérum I	0,83	1,92	Sérum X	1,07	0,94
„ II	0,80	1,13	3e injection		
„ III	1,67	1 42	Sérum XI	0,74	0,98
„ IV	1,05	1,38	„ XII	1,90	1,53
„ V	0,85	1,17	„ XIII	2,35	1,62
2e injection					
Sérum VI	0,62	1,46	Sérum XIV	1,43	1,28
„ VII	1,96	1,59	„ XV	0,38	0,84
„ VII	1,61	1,23	„ XVI	1,04	0,95

* * *

Je terminerai ce paragraphe, en montrant par une expérience fort intéressante, l'influence de doses exagérées d'iodipine sur les propriétés hémolytiques du sérum.

Chiens VI et VII: Reçoivent le soir, une injection de 30 cm^3 d'iodipine à 25 % soit plus de 7 gr d'iode métalloïdique!! Le lendemain, les animaux présentent un abattement notable qui s'accentue les jours suivants, pour disparaître vers le 6e jour. Les saignées sont faites quotidiennement, la 1re 12 h. environ après l'injection.

Voici les résultats des dosages:

	Chien VI			Chien VII		
	P. H. G.	P. S.	P. A.	P. H. G.	P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	indos.	indos.	0,63	0,28	0,32	0,81
„ II	0,96	0,94	1,04	0,59	0,63	0,67
„ III	0,75	0,80	0,87	0,42	0,59	1,04
„ IV	0,50	0,92	0,96	0,88	0,92	0,92
„ V	0,90	0,82	1,02	1,03	1,10	0,94
„ VI	1,10	1,13	0,93	0,90	0,64	1,11
„ VII	0,59	0,61	1,00	0,80	1,15	0,89
„ VIII	1,10	1,05	1,02	0,95	0,98	1,03

* * *

Nous sommes ainsi suffisamment documentés pour tirer de ces expériences les conclusions qu'elles comportent: La 1re de toutes, celle qui ressort avec le plus d'évidence de ces recherches, c'est que tout comme la médication thyroïdienne, le traitement iodé, pratiqué avec des doses **raisonnables** d'iodipine, détermine un accroissement de l'activité cytotoxique du sérum, en influençant les deux éléments qui lui confèrent ces propriétés cytotoxiques: l'alexine et la sensibilisatrice naturelle.

Si maintenant nous examinons les détails des phénomènes, nous constatons:

1° Que l'augmentation du p. alexique se produit à peu près pareillement chez les diverses espèces animales. Cette augmentation est généralement immédiate, non précédée d'une phase négative, quoique celle-ci

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

puisse se rencontrer d'une façon inconstante, surtout chez le chien, où elle reste d'ailleurs très faible. Quoiqu'il en soit, l'augmentation du P. A. est lente à s'établir; elle est peu perceptible 12 h. après l'injection et atteint son maximum vers le 3e jour ou même le 4e. L'augmentation reste modérée chez tous les animaux, c'est semble-t-il chez le chien qu'elle est le plus marquée.

Le maximum une fois atteint peut persister un temps notable (cobaye VII), puis survient une chute lente, progressive et toujours très régulière du p. alexique. Cette chute peut aboutir à une nouvelle „phase négative" mais aussi inconstante que celle du début, plus ou moins fréquente selon l'espèce animale employée et les doses injectées.

2° Quant au p. sensibilisateur, ses variations ne sont pas sans analogie avec celles du p. alexique, mais ici, l'effet est infiniment plus marqué et malgré la constance des deux phases négatives, l'on ne peut contester que le traitement à l'iodipine n'exalte les fonctions sensibilisatrices d'une façon **très notable.**

Il existe dans la courbe du p. sensibilisateur une instabilité assez grande, se traduisant chez le lapin comme chez le chien, par la brusquerie et l'intensité des périodes négatives, par l'allure saccadée de la courbe, surtout dans la période de retour à la normale. Il peut même arriver qu'après la 2e phase négative, le p. sensibilisateur présente un nouveau maximum, toujours peu élevé et très fugitif d'ailleurs.

3° Les variations du P. H. G. tiennent, en général, de celles du P. A. et du P. S., surtout chez le lapin. Chez le chien, à cause de la surabondance d'alexine et de la pénurie d'ambocepteur, les variations du P. H. G. présentent fréquemment les plus grandes analogies avec celles de la sensibilisatrice (voir plus haut).

4° En ce qui concerne le mode d'administration du produit, **il y a peu de différences entre les effets de l'injection et ceux de l'ingestion.** La seconde paraît agir moins fortement, sans doute parce que la résorption est moins parfaite dans les cas où le produit est ingéré. D'autre part, il semble bien aussi que dans ce cas l'action sait moins prompte, plus «trainante».

5° Quand l'on répète les doses d'iodipine, si celles-ci se succèdent à court intervalle, l'on obtient un véritable **effet cumulatif:** c'est-à-dire que la 2e dose peut, non seulement empêcher la chute du P. A. et du P. S. et leur retour à la valeur normale, mais même créer un nouveau maximum supérieur au 1er. Et la 3e dose augmente encore l'effet, quoique dans des proportions moindres. L'on ne peut d'ailleurs continuer ainsi indéfiniment et la 4e ou la 5e dose se montrent constamment impuissantes à retarder plus longtemps la période de décroissance et la phase négative.

Si au lieu d'être très rapprochées, les diverses doses sont suffisamment espacées pour que l'effet de chacune soit éteint, quand arrive la suivante, chacune d'elle reproduit, en l'accentuant, l'effet de la précédente, et le P. alexique et sensibilisateur atteignent vers la 4e dose, une valeur très considérable, telle que n'en donnerait jamais une dose unique. Tout se passe en somme comme si la 2e dose et les suivantes venaient agir sur un organe hypersensibilisé, rendu plus prompt à la réaction par l'influence de la 1re dose. Ou bien se produit-il un effet cumulatif, chaque nouvelle quantité d'iodipine s'ajoutant au reliquat des doses précédentes? Cette hypothèse que nous avions déjà évoquée à propos du

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

traitement thyroïdien, paraît particulièrement vraisemblable ici, la rétention de l'iodipine dans l'organisme durant un temps véritablement énorme comme nous l'avons vu plus haut.

6° Comme nous avons eu l'occasion de le dire au 1°, il importe, pour avoir dans toutes ces expériences, des résultats favorables, d'employer l'iodipine à doses raisonnables, ni trop faibles, ni surtout exagérées. Car, ainsi que le montre bien le cas des chiens VI et VII, quand on en arrive à l'utiliser à doses «folles», capables de provoquer une véritable intoxication, non seulement l'augmentation des cytolysines fait défaut, mais au contraire nous assistons à une déchéance très marquée des propriétés hémolytiques, cette déchéance et l'instabilité extrême du pouvoir alexique et sensibilisateur qui lui fait suite, traduisant sans doute les perturbations profondes que l'intoxication iodée amène dans le fonctionnement des organes chargés de produire les anticorps naturels. Cette influence désastreuse des doses excessives d'iode avait d'ailleurs déjà été signalée par Bentivegna et Carini (19).

Telle est l'action du traitement à l'iodipine chez les animaux à corps thyroïde intact.

Comparons la maintenant à celle de la médication thyroïdienne, telle que nous l'avons formulée au chapitre précédent, et nous ne pourrons manquer d'être frappés de l'extrême analogie que présentent les deux médications. Et non seulement, cette analogie se retrouve dans les grandes lignes des phénomènes, mais elle se poursuit dans tous les détails. La seule différence consiste dans une plus grande lenteur et une plus grande régularité d'action du traitement iodé.

Avant de chercher l'explication de cette similitude, il convient de rechercher par des expériences appropriés, si les effets constatés pour l'iodipine, sont propres à cette substance, au lieu d'appartenir en commun à toutes les formes du traitement iodé. Ce sera l'objet du paragraphe suivant.

II. Influence des autres iodiques sur le pouvoir cytolytique naturel des sérums.

A. Influence des iodalbumines.

I. Cobayes XVI, XVII et XVIII: Reçoivent à 5 heures du soir une injection d'iodalose correspondant à peu près à 2 cg d'iode. Sérum I recueilli 4 heures après l'injection, 2e, 3e et 4e saignées respectivement 12, 24 et 36 heures après. Les saignées ultérieures sont pratiquées de 24 en 24 heures.

Voice les résultats des dosages pour le P. A.

	C. XVI	C. XVII	C. XVIII		C. XVI	C. XVII	C. XVIII
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum V	0,82	0,96	1,05
„ I	0,62	0,49	0,41	„ VI	1,08	1,02	0,90
„ II	0,44	0,65	0,79	„ VII	0,76	0,96	1,03
„ III	1,15	1,33	1,25	„ VIII	0,94	1,15	0,95
„ IV	1,28	1,45	1,40				

Chien XII: Reçoit une injection sous-cutanée de 4 cm^3 d'iodalose, soit 20 cg d'iode. Les 4 premières saignées sont faites respectivement 2 h., 12, 23, 36 et 48 h. après l'injection; à partir de ce moment, saignées quotidiennes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	P. H. G.	P. S.	P. A.		P. H. G.	P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum VI	0,45	0,45	0,95
„ I	0,28	0,40	0,65	„ VII	0,90	0,90	1,05
„ II	1,10	1,15	0,90	„ VIII	1,15	1,15	1,90
„ III	1,42	1,35	1,30	„ IX	0,85	0,85	0,95
„ IV	1,30	1,20	1,45	„ X	0,95	0,90	1,10
„ V	0,40	0,40	1,10				

B. Influence de l'iode en nature.

Chien XIII: Comme le précédent, seulement au lieu d'iodpeptone, on lui injecte une solution glycérinée d'iode, préparée d'après la formule de Cantani.

Les saignées sont espacées comme dans l'expérience précédente:

	P. H. G.	P. S.	P. A.		P. H. G.	P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum VI	0,90	0,95	0,80
„ I	0,25	0,30	0,80	„ VII	0,95	0,90	0,95
„ II	0,80	0,85	1,10	„ VIII	1,10	1,15	0,90
„ III	0,95	0,95	1,15	„ IX	1,05	0,85	1,15
„ IV	1,70	1,60	1,25	„ X	1,10	1,10	0,95
„ V	0,60	0,65	1,05				

Ces expériences démontrent que les iodiques autres que l'iodipine, exercent sur le sérum une action assez analogue à celle de ce produit, mais en différant pourtant un peu dans les détails. Ainsi pour l'iodalose, l'on peut constater que les courbes du P. S. et aussi, mais à un moindre degré pourtant, celle de l'alexine, présentent une allure fort capricieuse, une instabilité tout-à-fait remarquable. Il semble, en somme, que l'iodpeptone soit beaucoup moins inoffensive que l'iodipine et qu'elle trouble plus profondément le fonctionnement des organes générateurs d'anticorps.

Cet effet tient sans doute pour une part à la résorption plus prompte, plus massive du produit, peut-être aussi à l'influence de la peptone qui sert d'excipient à l'iode. L'on sait en effet par les expériences de Nolf, Müller etc., quels modifications profondes les injections de peptone déterminent du côté des cytolysines naturelles du sérum.

C'est peut-être à raison de sa résorption plus prompte que l'iodalose influence le P. hémolytique d'une façon si rapide et si fugitive, ainsi que le montrent les expériences ci-dessus.

Quant à l'iode introduit dans l'organisme sous forme de solution iodo-glycérinée, son action, ainsi qu'on en peut juger, n'est pas bien différente de celle de l'iodpeptone. Du reste, c'est, vraisemblablement, sous forme d'iodalbumines, que l'iode est résorbé quant on l'introduit en nature au sein des tissus.

Un dernier mot à propos des formes minérales d'iode: iodures de K, de Na etc. J'ai essayé ces produits chez les chiens, mais sans grand résultat. Cependant, dans un cas, il y eut une augmentation des plus nettes du P. alexique et sensibilis. après un traitement ioduré pratiqué à raison de 2 gr de KI par jour pendant 5 jours. Une fois le traitement interrompu, la disparition de l'effet produit se montrait avec une

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

extrême promptitude, la phase de décroissance étant beaucoup plus courte que pour l'iodipine. Cela tient sans doute aussi, à l'élimination très prompte du produit.

III. Action de l'iodipine chez les animaux ecthyroïdés.

Les expériences que j'ai faites à ce sujet, ont porté sur des cobayes et des chiens. L'iodipine leur fut administrée d'emblée après l'extirpation de l'organe, ou bien, on laissa s'écouler entre la thyroïdectomie et l'administration du médicament, un temps suffisant pour la production des premières manifestations d'insuffisance thyroïdienne.

Cobayes XIII, XIV et XV: Après extirpation complète du corps thyroïde, reçoivent tous les deux jours, une injection d'$^1/_2$ cm³ d'iodipine à 25%. Le phénomènes d'insuffisance organique apparaissent dès le 3e ou 4e jour: contractions tétaniques peu marquées d'ailleurs, mais s'accentuant de plus en plus les jours suivants. Quoique les doses d'iodipine aient été répétées tous les 2 jours, les animaux ne présentent aucune amélioration marquée, et meurent, le 1er au bout de 6 jours, les 2 autres dans le courant de la 2e semaine.

	Cobaye XIII	Cobaye XIV	Cobaye XV
Sérum T	1,00	1,00	1,00
„ I	0,87	0,94	0,85
„ II	0,80	0,78	0,71
„ III	0,72	0,75	0,63
„ IV	0,63	0,70	0,52
„ V	0,39	0,55	0,41
„ VI	mort	0,31	mort
„ VII	„	mort	„

Chiens X et XI: Après thyroïdectomie complète, reçoivent des injections quotidiennes d'un cm³ d'iodipine à 10% par kg. Les saignées sont faites 10 h. environ après les injections.

Le chien X présente dès le 4e jour des manifestations très nettes de tétanie, le chien XI ne montre pas trace d'insuffisance thyroïdienne avant le 7e jour. Chez l'un et l'autre, les phénomènes ne tardent pas à s'accentuer en dépit des injections d'iodipine. Le chien X meurt le 11e jour d'une crise tétanique survenue au cours d'une saignée; le chien XI succombe 4 jours plus tard. Ce sont plutôt, chez lui, les phénomènes de dépérissement général qui semblent avoir provoqué la mort.

	Chien X			Chien XI		
	P. H. G.	P. S.	P. A.	P. H. G.	P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
„ I	0,80	0,82	0,96	0,71	0,95	0,81
„ II	0,86	0,91	0,84	0,88	0,93	0,96
„ III	0,77	0,84	0,87	0,80	0,87	0,83
„ IV	0,68	0,71	0,80	0,65	0,84	0,77
„ V	0,60	0,62	0,80	0,55	0,69	0,71
„ VI	0,53	0,59	0,73	0,50	0,60	0,72
„ VII	0,45	0,51	0,70	0,48	0,57	0,64
„ VIII	0,32	0,67	0,65	0,40	0,57	0,62
„ IX	0,30	0,67	0,61	0,32	0,43	0,59
„ X	0,28	0,32	0,49	0,30	0,41	0,55
„ XI	indosable	indosable	0,50	0,30	0,40	0,53
„ XII	mort	—	—	0,28	0,36	0,46
„ XIII	—	—	—	indosable	0,30	indosable
„ XIV	—	—	—	„	indosable	„

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Chien XII: Après exstirpation complète du corps thyroïde, l'on institue chez lui, un traitement thyroïdien à doses modérées: 5 comprimés à 3 dg par jour. Au 4e jour, l'on interromp cette médication pour lui substituer un traitement iodé intensif: 4 cm³ d'iodipine à 10 % par jour. Les phénomènes tétaniques ne tardent pas à se déclarer au 9e jour, alors que la survie de l'animal semble très compromise, l'on reprend le traitement thyroïdien aux mêmes doses. Celui-ci ayant été interrompu définitivement au début de la 3e semaine, l'animal meurt au bout de 5 jours dans une crise de convulsions.

	P. S.	P. A.		P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00		Traitement thyroïdien	
	Thyroïdectomie—traitement		Sérum X	0,89	1,02
	thyroïdien		„ XI	0,98	1,10
„ I	0,92	0,46	„ XII	1,16	1,80
„ II	1,13	1,05	„ XIII	1.22	1,05
„ III	1,07	1,00	„ XIV	1,26	1,08
„ IV	1,17	1,05		Interruption du traitement	
	Traitement iodé			thyroïdien	
„ V	0,96	0,92	„ XVIII	0,92	0,80
„ VI	0.91	0,86	„ XXIV	0,42	0,37
„ VII	0.91	0,88		mort	
„ VIII	0.84	0,82			
„ IX	0,65	0,53			

Ces expériences, et la dernière surtout, nous montrent que chez les animaux ecthyroïdés, la différence est profonde entre l'action de l'iodipine et celle des produits thyroïdiens. Tandis que le traitement thyroïdien peut, chez ces animaux, suppléer à tous moments, l'organe absent, maintenir le P. A. et le P. S. s'ils n'ont pas encore diminué, les relever s'ils ont déchu; le traitement à l'iodipine semble être chez les animaux en question, d'une **inefficacité absolue.**

Aussi, les phénomènes d'intoxication par insuffisance thyroïdienne ne paraissent-ils pas s'améliorer sous l'influence de l'iodipine, et la déchéance du pouvoir hémolytique, symptômatique de cette intoxication ne cesse de s'accentuer en dépit de ce traitement pour en arriver à une valeur extrêmement faible, au point que les cytolysines naturelles ne sont presque plus dosables.

Il existe donc un contraste étrange entre la façon dont les animaux se comportent vis-à-vis de l'iodipine et du traitement thyroïdien, selon que leur corps thyroïde est intact ou non. Dans le 1er cas, la plus grande analogie existe dans l'action des deux traitements: augmentation du P. A. et du P. S. etc.

Au contraire, dès que le corps thyroïde est parti, c'en est fait de l'efficacité du traitement à l'iodipine.

Quelle peut bien être la cause de cette dépendance si marquée qui subordonne l'efficacité de l'iodipine, à l'intégrité des éléments thyroïdiens?

La première explication qui nous vient à l'esprit, la plus vraisemblable de toutes, c'est que si l'iodipine âgit à la façon des produits thyroïdiens, **elle le doit uniquement à ce qu'elle exalte les fonctions thyroïdiennes, contribuant ainsi à créer un état d'hyperthyroïdie semblable à celui de l'opothérapie thyroïdienne,** moins artificiel pourtant, puisque ici nous exaltons directement les fonctions de l'organe, au lieu d'introduire simplement dans l'organisme, des masses de produits thyroï-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

diens de provenance diverse, et parfois peut-être très différents des sécrétions thyroïdiennes normales.

L'on s'expliquerait ainsi que le traitement thyroïdien agît d'une façon plus brusque, plus brutale que le traitement iodé, celui-ci créant une hyperthyroïdie plus physiologique. Et l'on comprendrait parfaitement l'inefficacité de l'iodipine dès le moment où la glande thyroïde fait défaut.

Pour changer cette présomption en certitude, il faudrait pouvoir démontrer que sous l'influence du traitement iodé, la glande thyroïde subit des transformations symptômatiques d'une suractivité de l'organe. Or, cette démonstration nous a été fournie par Luzatto (20) qui put constater dans des cas de traitement iodé prolongé, une prolifération notable du tissu épithélial de la glande, aboutissant à la formation d'un véritable goître parenchymateux.

IV. Influence des autres iodiques chez les animaux ecthyroïdés.

L'expérience par laquelle je vais clore ce chapitre a son intérêt: elle est destinée à nous montrer comment réagit aux iodalbumines, un organisme privé de son corps thyroïde. A priori, l'on pourrait espérer ne pas retrouver ici l'inefficacité complète de l'iodipine. Il résulte en effet des travaux de **de Moor et Van Lint** (21), que les éléments actifs de la glande sont très probablement des iodalbumines, et l'on pourrait croire qu'elles sont remplaçables jusqu'à un certain point par des iodalbumines artificielles. L'on va voir qu'il n'en est rien:

Chien XIV: Après thyroidectomie complète, reçoit quotidiennement 4 comprimés d'iodoglidine, combinaison d'iode et de globuline végétale. Chaque comprimé contient 5 cg d'iode. En plus de cela, l'on injecte chaque jour $^1/_2$ cm³ d'iodalose soit $2\,^1/_2$ cg d'iode. Saignées quotidiennes; malgré le traitement, l'animal ne tarde pas à présenter les phénomènes d'insuffisance et meurt le 10e jour.

	P. H.	P. S.	P. A.		P. H.	P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	1,00	Sérum V	0,28	0,31	0,85
„ I	0,66	0,69	1,00	„ VI	0,24	0,28	0,79
„ II	0,84	0,88	0,92	„ VII	indos.	indos.	0,58
„ III	0,53	0,61	0,87	„ VIII	„	„	0,42
„ IV	0,40	0,43	0,87	„ IX	„	„	0,33

Ainsi donc, il ne suffit pas pour remplacer les iodalbumines thyroïdiennes, d'une iodalbumine artificielle, de provenance quelconque. Seules les iodalbumines empruntées à un corps thyroïde sont aptes à remplir cet office et il convient même, pour réaliser chez un animal un traitement efficace, d'utiliser des produits thyroïdiens provenant d'un animal de la **même espèce.** Les iodalbumines thyroïdiennes paraissent donc jouir d'une double spécificité, l'une organique, l'autre zoologique, dont l'importance n'est pas négligeable dans l'efficacité des médications thyroïdiennes.

Chapitre III.

Influence du traitement thyroïdien et de la médication iodée sur l'évolution des maladies infectieuses.

Avant d'entamer ce chapitre, quelques préliminaires concernant le choix de l'infection qu'il convient d'étudier, et la manière de procéder à cette étude, ne seront pas superflus.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

1° Et d'abord, quel microbe convient-il de choisir de préférence pour l'étude des propriétés thérapeutiques d'une substance bactéricide?

Le choix dépend évidemment de la sensibilité du microbe aux effets bactéricides du sérum. Il est en effet, très vraisemblable qu'un microbe qui se montre déjà in vitro, très sensible à l'action des bactériolysines plasmatiques, a plus chance qu'un autre, de donner une infection facilement curable par un accroissement du p. bactéricide du sang.

A ce point de vue le vibrion cholérique me paraît particulièrement indiqué: l'on sait en effet quelle action nocive exercent sur lui, non seulement les sérums vaccinaux, provenant de cobayes immunisés, mais même les cytotoxines naturelles des sérums normaux.

2° Convient-il de prendre un microbe virulent, plutôt qu'une bactérie peu virulente dont il faille par conséquent des quantités considérables pour réaliser une infection sérieuse?

Il ne me paraît pas douteux que l'on doive donner la préférence aux 1eres. En effet, le traitement thyroïdien et la médication iodée n'ayant pas d'action appréciable sur le pouvoir antitoxique naturel du sérum ainsi que j'ai pu m'en assurer par des expériences dont il serait inopportun de parler plus longuement ici, il faut que nous comptions uniquement sur leur action bactéricide, pour mieux dire, sur l'hypersécrétion des bactériolysines qu'ils déterminent.

Aussi importe-t-il de choisir un microbe, qui lorsque il subit la bactériolyse n'abandonne pas à l'organisme une quantité dangereuse d'endotoxines. Or, à ce point de vue, le microbe virulent est préférable, car il n'y a pas de parallélisme entre la virulence d'un microbe et la toxicité des produits de bactériolyse. J'ai pu m'assurer en effet, qu'une quantité déterminée de corps microbiens provenant d'une culture cholérique très virulente, tuée, soit par les vapeurs de chloroforme, soit par le chauffage à 56°, soit encore par l'action des bactériolysines plasmatiques, ne déterminait pas quand on l'injectait à des cobayes, d'intoxication beaucoup plus marquée qu'une égale quantité de corps bactériens provenant d'une souche beaucoup moins virulente. Et dans un travail assez récent, Salimbéni (22) nous apprend que telle culture cholérique, extrêmement virulente qui, vivante tue le cobaye à la dose de $^1/_{2000}$ de culture, peut, tuée par chauffage, être injectée sans danger à la dose d'une $^1/_2$ culture. Il semble donc que la quantité d'endotoxine libérée par les moyens sus-indiqués ne varie pas notablement avec la virulence de la bactérie. Par conséquent, en réduisant la quantité de vibrions nécessaires, par l'utilisation d'une souche plus active, nous aurons chance de diminuer beaucoup aussi l'intoxication consécutive à la bactériolyse.

Pour obtenir ces cultures très virulentes, je suis parti d'une souche provenant de la dernière épidémie de Saint-Pétersbourg. Recourant à la méthode classique des passages d'animal à animal, j'ai pratiqué ainsi une vingtaine de passages, en inoculant directement à chaque cobaye, l'exsudat péritonéal du précédent, prélevé au moyen d'une seringue aseptique. Il va sans dire que ce prélèvement doit être fait immédiatement après la mort, pour éviter l'émigration dans le péritoine des bactéries intestinales. Les 8 premiers passages furent effectués chez des cobayes normaux, les suivants chez des cobayes vaccinés, de façon à augmenter la virulence en acclimatant le microbe à des milieux de plus en plus défavorables. Au 18e passage, cette virulence était telle, que le microbe ensemencé sur gélose tuait l'hectogramme de cobaye, à raison d'un $^1/_{700}$ de culture.

La virulence diminuant promptement dans les cultures, j'ai toujours utilisé celles-ci au lendemain ou au surlendemain du dernier passage dans le péritoine.

Les produits des cultures sont pour l'injection, délayés dans du liquide physiologique. Pour assurer un dosage rigoureux de ces injections et déterminer rigoureusement la dose mortelle, il convient d'avoir toujours affaire à des émulsions de concentration invariable. En vue de réaliser ce désideratum, autant que faire se peut, je procède d'habitude comme suit: Ayant préparé une première culture sur gélose, j'en emploie le produit, à ensemencer très largement 12 tubes de gélose, de capacité ou pour mieux dire de surface rigoureusement semblable. Les 12 tubes étant mis simultanément à l'étuve, donnent en 24 h. une prolifération à peu près égale d'un tube à l'autre, et si de petites différences existent, elles se compenseront sensiblement par le mélange des produits des 12 tubes.

Pour réaliser ce mélange, et ne rien perdre au cours du délayage, il convient de pratiquer celui-ci, en ajoutant directement le liq. physiologique aux cultures, et laissant macérer pendant 1 heure environ, le voile microbien. L'on assure ainsi un épuisement complet de la culture; aussi ce procédé me paraît-il bien préférable au „raclage“ des cultures, sauf dans le cas où l'on emploie la gélose-sang. Dans ce cas seulement, la macération est contrindiquée, à cause des produits nuisibles (hémoglobine etc.) qu'elle pourrait solubiliser et introduire dans l'émulsion.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

En préparant les émulsions, il faut veiller à les concentrer suffisamment pour ne pas être contraint d'injecter dans le péritoine, des masses de liquide trop considérables, ce qui pourrait provoquer un état de „shock" désastreux pour la bonne marche des expériences. Ainsi chez le cobaye, l'on ne doit pas dépasser 1 cm³ par 100 gr.

3° En ce qui concerne le choix de l'animal, le cobaye est certainement le plus indiqué, en raison du rôle important que paraissent pouvoir jouer chez lui, dans l'évolution de la péritonite vibrionnienne, les bactériolysines aussi bien naturelles que vaccinales.

Il importe que les cobayes employés soient d'âge et de poids très semblables, avec tout au plus, des différences égales au $^1/_4$ du poids moyen. J'ai généralement employé des cobayes de 400 à 550 gr. Quand les différences de poids atteignent cette valeur, il est déjà prudent d'en tenir compte lors des injections de culture et de proportionner les doses aux poids des animaux. J'ai même cru remarquer que pour produire le même effet toxique et infectieux chez des sujets de poids différents, la quantité de culture à injecter devait croître plus vite que les poids, autrement dit, la résistance d'une cobaye deux fois plus lourd, résistance mesurée par la dose mortelle de culture est non deux fois, mais peut-être bien trois fois plus forte.

Si au lieu de cobayes de 400—500 gr, l'on peut en avoir de 250 gr (cobaye „normal" d'Ehrlich), c'est là un matériel très avantageux, car j'ai pu constater que l'effet thérapeutique des substances que nous allons étudier était notablement plus accusé chez eux, sans doute parce que, n'ayant pas terminé leur croissance, ces animaux présentent encore une certaine instabilité des propriétés bactériolytiques de leurs humeurs, ce qui les rend plus aptes à subir l'influence des produits thyroïdiens et iodés.

Dans le choix des animaux, il faut à tout prix exclure les femelles. En effet la gestation amène dans la résistance de l'animal, des perturbations nombreuses se traduisant en général par une sensibilité plus grande aux infections. Aussi, à poids égal, les femelles meurent presque toujours les premières: D'autre part le développement souvent plus considérable de leur tissu adipeux, peut tromper sur leur poids utile et les quantités de microbes qu'il convient d'injecter.

Quand l'on tient compte de toutes ces indications, l'évolution de l'infection présente une allure très semblable d'un cobaye à l'autre.

Pour augmenter encore la constance de ce „réactif vivant" il est désirable que tous les cobayes employés soient parents, p. ex. si faire se peut, provenant de la même nichée, ou tout au moins de parents communs. L'évolution de la péritonite vibrionnienne présente alors une régularité typique, qu'on ne retrouve jamais chez des animaux non apparentés.

4° Convient-il d'injecter, avant l'inoculation des microbes, un sérum vaccinal? Cette pratique me paraît tout-à-fait contrindiquée. Si nous en injectons en effet, nous introduirons dans l'organisme des animaux, une quantité énorme d'une sensibilisatrice très active devant laquelle, l'action de la sensibilisatrice naturelle, toujours moins abondante et moins énergique s'effacera complètement, et l'effet thérapeutique dépendra uniquement de l'augmentation de l'alexine. Or l'action de l'iode et du traitement thyroïdien portant surtout sur la sensibilisatrice, ainsi que nous l'avons vu, c'est l'augmentation de cette dernière qu'il importe de mettre principalement à contribution. D'autre part, il est bien certain que dans la réaction de l'organisme normal contre l'infection vibrionnienne, il y a une disproportion très marquée entre la quantité d'alexine disponible et la teneur du sérum en sensibilisatrices, celles-ci étant toujours trop peu abondantes pour mettre à profit toute l'activité alexique du sérum. Or, comme nous l'avons déjà dit précédemment, l'intensité d'une réaction cytotoxique: Hémolyse ou bactériolyse, ne se ressent guère d'une augmentation de l'élément déjà surabondant. Aussi est-ce dans le cas présent la sensibilisatrice naturelle, qui, par ses variations, joue le grand rôle, au point de vue thérapeutique, et il est très logique de mettre son augmentation à profit, en utilisant des animaux neufs, non immunisés.

5° A quel moment convient-il de faire les injectons de produits thyroïdiens ou iodés? Si nous nous en rapportons aux conclusions des précédents chapitres, il semble particulièrement indiqué de pratiquer 4 injections espacées de 4 jours environ, l'effet cumulatif ainsi produit déterminant une augmentation maximale du p. sensibil. et alexique. Et c'est quand cette augmentation aura son plein développement, qu'on pourra inoculer le vibrion. Ce sera par ex. pour les injections de produits thyroïdien, 14—18 h. après la dernière injection; pour les produits iodés 24—36 h. après.

Ainsi qu'il a été dit, l'inoculation doit être de préférence intrapéritonéale. Une fois qu'elle est terminée, et les animaux numérotés, on les réunit tous dans une même cage pour qu'au cours de l'infection ils soient dans des conditions identiques.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

La dose mortelle ayant été déterminée de façon à produire la mort en 12 heures, l'on doit, si l'inoculation a été faite le soir, retrouver le lendemain matin tous les témoins, morts ou mourants. Si des cobayes témoins ne présentent pas à ce moment de manifestation bien nette de collapsus, c'est qu'il y a eu une erreur de dosage, ou que l'animal n'était pas normal ou plus fréquemment encore, que l'injection a pénétré dans l'intestin au lieu de se répandre dans le peritoine.

Un cobaye qui ne meurt pas dans les 12 h. qui suivent l'inoculation, peut encore succomber ultérieurement s'il présente un état de collapsus marqué. Mais j'ai écarté invariablement les cas où la mort arrivait 5 ou 6 jours après. En effet dans ces cas, l'exsudat péritonéal s'il y en avait encore ne révélait plus trace de vibrion, et l'on ne pouvait trop dire si l'animal était mort de l'infection cholérique ou s'il avait succombé à une intoxication produite par la résorption des endotoxines. Dans ces circonstances, j'ai plusieurs fois retrouvé à l'autopsie, des reins fortement hémorrhagiques et très volumineux. La mort pourrait fort bien, en pareils cas résulter d'une intoxication d'origine urémique. Au reste, ces cobayes morts tardivement ne présentaient plus trace de collapsus cholérique. Leur agonie, toujours courte, se termina, en général, par une crise convulsive.

Voici maintenant quelques protocoles d'expériences:

A. Produits thyroïdiens.

I. 14 cobayes mâles de 450 à 550 gr sont répartis en deux groupes de 5 et 9. Les premiers sont destinés à servir de témoins, les seconds reçoivent 14 jours avant l'inoculation, une 1re injection de 2 cg de glande thyroïde fraiche de cobaye, par hectogramme d'animal; 3 jours après, l'on réitère cette injection; 6 et 3 jours avant l'inoculation, injection moitié moins forte. Enfin le jour de l'inoculation, on leur fait prendre vers 8 h. du matin, un comprimé Merck à 1 dg. Le comprimé est délayé dans un peu d'eau et le produit de délayage instillé goutte à goutte dans la cavité buccale.

L'inoculation se fait à 6 h. du soir; la culture employée tue l'hectogramme de cobaye, à raison d'$^1/_{200}$ de culture.

Voici les résultats que l'on constate le lendemain matin:

a) Cobayes témoins:

Cobaye	no.	227,	poids	425	gr.	Collapsus marqué; mourant
„	„	239,	„	400	„	Mort.
„	„	243,	„	400	„	„
„	„	250,	„	475	„	„
„	„	270,	„	450	„	Collapsus intense. Mourant.

Le cobaye no. 227 meurt 24 heures après l'inoculation. Le cobaye no. 270 succombe dans la nuit suivante.

b) Cobayes hyperthyroïdés:

Cobaye	no.	206,	poids	575	gr.	Mort		
„	„	216,	„	450	„	„		
„	„	249,	„	225	„	Vivant.	Collapsus	peu marqué
„	„	254,	„	450	„	„	„	profond
„	„	258,	„	400	„	Mort		
„	„	287,	„	525	„	„		
„	„	292,	„	510	„	„		
„	„	297,	„	420	„	Mourant		

Le cobaye 249, qui 12 heures après l'inoculation, ne présentait que des manifestations collapsiques légères, a succombé le 4e jour. Le cobaye 254 est mort environ 40 heures après l'inoculation. Enfin le no. 297 est mort dans la soirée du 1er jour.

Que conclure de ces expériences? L'examen des résultats de l'infection chez les témoins, montre que la dose mortelle était calculée très exactement, qu'elle était même peut-être un peu trop faible puisque 2 cobayes témoins ont survécu plus de 12 heures.

Quant aux cobayes hyperthyroïdes, il ne semble pas qu'ils aient résisté à l'infection vibrionnienne, mieux que les témoins.

Le même résultat ressort de l'expérience suivante.

II. 4 cobayes témoins et 6 hyperthyroïdés, comme dans le cas précédent, sont injectés de vibrion cholérique. Mais ici, la culture utilisée est moins virulente. Il en faut $^1/_{20}$ pour tuer l'hectogramme de cobaye.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

a) Cobayes témoins:

Cobaye no. 244,	poids 550 gr.	Meurt moins de 12 h. après
„ „ 262,	„ 400 „	„ environ 18 h. après
„ „ 276,	„ 525 „	Mort 12 h après
„ „ 282,	„ 575 „	Survit 1 jour $^1/_2$
„ „ 295,	„ 200 „	„ 2 jour.

b) Cobayes hyperthyroïdés:

Cobaye no. 208,	poids 545 gr.	Mort après 12 h.
„ „ 218,	„ 460 „	idem.
„ „ 247,	„ 440 „	„
„ „ 286,	„ 510 „	Meurt 16 h. après
„ „ 293,	„ 480 „	Mort 12 h. après
„ „ 299,	„ 410 „	idem.
„ „ 301,	„ 450 „	„

De cette expérience se dégage nettement cette conclusion que les produits thyroïdiens, loin de préserver les animaux des accidents de l'infection, semblent au contraire, les rendre plus **sensibles**, puisque d'une façon générale, les hyperthyroïdés ont succombé **plus tôt** que les témoins.

Comment expliquer cette discordance entre l'inefficacité, pour ne pas dire la nocivité de l'opothérapie thyroïdienne, et l'augmentation des propriétés bactéricides qu'elle provoque? C'est un point que nous examinerons plus utilement après avoir donné les protocoles des expériences faites avec l'iodipine:

B. Médication à l'iodipine.

I. 13 cobayes de 450 à 550 gr reçoivent une injection de vibrion très virulent, tuant les 100 gr à raison de $^1/_{800}$ de culture.

5 de ces animaux servent de témoins, les 8 autres, avant d'être inoculés, ont reçu 4 injections de 2 gr d'iodipine à 10 %. Les injections étaient faites de 3 en 3 jours, et la dernière a précédé l'inoculation de 24 heures.

Cette inoculation étant faite vers 5 heures du soir, l'on constate le lendemain:

a) Cobayes témoins:

Cobaye no. 243,	poids 525 gr.	Mort.
„ „ 271,	„ 550 „	Meurt dans la matinée.
„ „ 280,	„ 565 „	Mort.
„ „ 288,	„ 500 „	„
„ „ 298,	„ 480 „	„

b) Cobayes injectés d'iodipine.

Cobaye no. 239,	poids 490 gr.	Mourant.	
„ „ 252,	„ 460 „	Mort.	
„ „ 242,	„ 440 „	Vivant.	Collapsus peu marqué.
„ „ 209,	„ 510 „	„	Un peu d'abattement.
„ „ 281,	„ 410 „	Mort.	
„ „ 289,	„ 515 „	Vivant.	Collapsus marqué.
„ „ 291,	„ 500 „	Mort.	
„ „ 231,	„ 490 „	Mourant.	

Le cobaye 231 meurt environ 24 heures après l'inoculation. Les cobayes 289, 209 et 242 sont encore vivants au soir du 2e jour. On leur injecte une nouvelle dose d'1 cm³ d'iodipine à 10 %. Le lendemain, les cobayes 242 et 209 ne présentent presque plus trace de collapsus. Le cobaye 289 a encore un abattement notable. On lui fait ingérer au soir du 3e jour, 3 gouttes d'iodipine à 10 %. Le lendemain, il paraît à peu près normal.

II. Dans cette expérience, les cobayes utilisés étaient plus jeunes: poids moyen de 270 gr, et la culture utilisée, ayant subi un grand nombre de passages chez des animaux vaccinés, présentait une virulence excessive: la dose mortelle par hectogramme était de $^1/_{2000}$ de culture.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

a) Cobayes témoins:

Cobaye	no.	214,	poids	265	gr.	Meurt moins de 12 h. après l'inoculation.	
„	„	215,	„	295	„	Idem.	
„	„	248,	„	220	„	Meurt 16 h. après.	
„	„	213,	„	240	„	„	environ 12 h. après.
„	„	285,	„	270	„	„	dans la soirée du 1er jour.

b) Cobayes injectés d'iodipine.

Cobaye	no.	241,	poids	225	gr.	Meurt 18 h. après.	
„	„	217,	„	240	„	Vivant.	Collapsus marqué.
„	„	228,	„	260	„	„	Peu d'abattement.
„	„	207,	„	230	„	Idem.	
„	„	205,	„	290	„	Mort 20 h. après.	
„	„	245,	„	225	„	Vivant.	Peu d'abattement.

Cobaye no. 217 meurt le lendemain, les no. 238, 207 et 245 reçoivent au soir du 1er jour une nouvelle injection d'iodipine. Le lendemain, les phénomènes morbides ont à peu près disparu.

On ne peut donc nier l'action bienfaisante de l'iodipine dans l'évolution de la péritonite vibrionnienne du cobaye, puisque avec des doses de culture qui tuent infailliblement les témoins, la médication en question donne une survie d'$^{1}/_{3}$ et même plus; en effet, dans chacune des expériences ci-dessus, nous voyons 3 cobayes sur 8 échapper d'une façon définitive à l'infection cholérique, et l'issue fatale est nettement retardée chez ceux qui succombent.

Et non seulement l'action préventive du produit paraît très serieuse, mais il semble qu'il jouisse encore jusqu'à un certain point, de propriétés curatives, puisque en réitérant l'injection d'iodipine chez des cobayes fortement atteints, nous avons le moyen d'amender encore la marche de l'infection et d'assurer une survie définitive, telle qu'on n'en observe jamais chez les témoins quand les phénomènes infectieux ont atteint cette intensité.

Abstraction faite des sérums spécifiques, il n'existe très vraisemblablement guère de substance plus apte à enrayer l'évolution d'une infection aussi redoutable.

Comment expliquer maintenant l'opposition si profonde que nous constatons entre l'action bienfaisante de l'iodipine et l'inutilité sinon la nocivité de l'opothérapie thyroïdienne au cours de ces infections?

Si marquée que soit cette opposition, il serait imprudent de conclure trop vite à une différence fondamentale dans l'action thérapeutique des 2 substances. C'est qu'en effet, outre les propriétés utiles que nous leur connaissons, je veux dire l'augmentation de l'activité cytotoxique du sérum, ces deux médications ont bien d'autres effets physiologiques, qui ne sont pas tous favorables tant s'en faut. Et en ce qui concerne spécialement le traitement thyroïdien, il se pourrait que ses propriétés bienfaisantes, fussent masquées, compensées, et au-delà, par l'influence désastreuse qu'il exerce sur d'autres fonctions et notamment sur les fonctions cardiaques, déjà si compromises dans ces états de collapsus infectieux.

Nous devons d'autre part nous souvenir que l'accroissement du p. bactéricide du sérum ne se produit pas de façon toute identique avec l'iodipine et les produits thyroïdiens, l'augmentation étant beaucoup plus brusque, plus capricieuse et plus brutale avec ceux-ci, les maximums et les minimums se succédant de très près. La période critique de l'infection

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

coïncidant par hasard avec un de ces maxima, nons risquons d'avoir une destruction trop prompte des microbes injectés, avec, comme conséquence, une résorption trop rapide, trop massive d'endotoxines, pouvant littéralement sidérer les systèmes nerveux et cardiaque.

Ou bien, au contraire, la période maximale de l'infection peut coïncider avec une de ces phases négatives si marquées que nous présente le pouvoir cytolytique avant et surtout après l'augmentation maximale. La déchéance de l'activité bactéricide du sérum étant extrême à ces moments, l'on conçoit que les conditions de pullulation soient rendues alors particulièrement favorables aux microbes, ce qui permet à l'infection, de prendre en l'espace de quelques heures, un caractère septicémique que rien ne pourra enrayer.

Pour confirmer ces hypothèses, il importerait de voir ce qu'il advient des propriétés therapeutiques de l'hyperthyroïdie quand on réalise cette hyperthyroïdie d'une façon moins brutale, plus physiologique. C'est ce que je crois avoir fait dans l'expérience suivante qui, pour être unique, me paraît cependant apporter une confirmation décisive des hypothèses susénoncées:

Pour produire l'hyperthyroïdie, j'ai recouru à un procédé tout différent de l'opothérapie thyroïdienne classique. Mettant à profit la vitalité très marquée, très persistante surtout, du tissu épithélial de la glande thyroïde, qui lui permet de résister dans des conditions de nutrition très défavorables, et par ex. de tolérer la transplantation dans des organes même peu vascularisés, j'ai pratiqué chez des cobayes des greffes intrapéritonéales de tissus thyroïdiens. A cet effet, ayant prélevé aseptiquement des corps thyroïdes chez des cobayes normaux, je les ai implantés sous le péritoine pariétal d'autres cobayes, ou inclus dans des replis épiploïques artificiels, après les avoir découpés en tranches minces. Chaque cobaye reçut ainsi une dizaine de fragments. En raison du temps nécessaire pour la reprise de ces greffes, l'on attendit deux semaines, avant d'utiliser ces cobayes pour les inoculations. La culture employée pour celles-ci était des plus virulentes, elle provenait d'ailleurs de la même souche que celle employée pour les dernierès expériences sur l'iodipine.

Ci-dessous les résultats obtenus.

a) Cobayes témoins.

Cobaye no. 273,	poids 280 gr.	Meurt 14 h. après l'inoculation.
„ „ 272,	„ 260 „	Mort moins de 12 h. après.
„ „ 235,	„ 270 „	Idem.
„ „ 219,	„ 300 „	Mort 18 h. après l'infection.

b) Cobayes hyperthyroïdés.

Cobaye no. 274,	poids 270 gr.	Vivant. Collapsus profond.
„ „ 210,	„ 290 „	Mort 12 h. après.
„ „ 233,	„ 290 „	Mourant.
„ „ 246,	„ 300 „	Vivant. Abattement peu marqué.

Le no. 271 est mort le soir du 3e jour. Le no. 233 est mort dans le courant de la 2e journée.

Nous voilà bien loin des résultats obtenus avec l'opothérapie thyroïdienne. Ici, le traitement thyroïdien, ou pour mieux dire l'hyperthyroïdie, créée par la greffe d'éléments thyroïdiens surnuméraire, cette hyperthyroïdie, dis-je, n'a pas nui aux cobayes infectés, mais au contraire elle leur a permis de résister plus efficacement à l'infection, puisque 3 sur 4 survivaient à un moment où

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tous les témoins étaient morts, et qu'un de ces 3 en a réchappé définitivement, les 2 autres ayant eu une survie très notable (no. 210 et 233).

Il semble donc résulter de cette expérience, que lorsque l'on atténue les effets parasitaires de l'hyperthyroïdie, troubles des fonctions cardiaques, dénutrition intense, en réalisant cet état par des moyens plus physiologiques, l'influence bienfaisante qu'il exerce sur le pouvoir bactéricide des humeurs, doit se traduire au cours des infections aigues, par une amélioration notable de leur évolution, et amener dans certains cas, la survie définitive des animaux hyperthyroïdés.

Mais ce sont là des conditions que ne réalise presque jamais l'opothérapie thyroïdienne, à cause de la brutalité de son action, et des difficultés du dosage. Et l'on ne peut vraiment attacher grande signification à des expériences comme celles de Marbé (23) qui pour éprouver les effets thérapeutiques du traitement thyroïdien, donnait à des cobayes infectés de typhus, des doses véritablement fantastiques de ces produits: $^1/_2$ gr. de glande fraîche chez un animal pesant peut-être $^1/_2$ kg. Une pareille dose d'une substance aussi active, nullement inoffensive chez l'animal sain, ne pouvait évidemment, comme Marbé l'a d'ailleurs constaté, qu'activer la mort des cobayes typhisés.

En résumé, l'action thérapeutique de la médication iodée et de l'hyperthyroïdie expérimentale n'est pas contestable, si l'on se place dans des conditions convenables pour la mettre en évidence.

Que cette action soit due, du moins partiellement, à l'augmentation du titre cytotoxique des humeurs, c'est une chose qui, a priori, ne paraît pas niable non plus. Nous pouvons, du reste, en dénombrant les microbes, contenus dans un volume d'exsudat, nous assurer si la pullulation microbienne est entravée par ces traitements.

Cette recherche, je l'ai faite chez les mêmes cobayes qui avaient servi aux expériences ci-dessus. A cet effet, 5 heures environ après l'inoculation, j'ai prélevé dans leur péritoine, au moyen d'une seringue aseptique, une petite quantité d'exsudat. Cet exsudat dilné au 1:10000 par addition de liq. physiologique était ensemencé en tubes, à raison d'une goutte par tube, puis coulé en plaques de Petri. Voici les résultats:

A. Expériences avec l'iodipine.

a) Cobayes témoins:

Cobaye	no.	263,	poids	240	gr.	Nombre de colonies:		28
„	„	214,	„	265	„	„ „	„	: ∞
„	„	215,	„	295	„	„ „	„	: 45
„	„	248,	„	220	„	„ „	„	: 27
„	„	285,	„	270	„	„ „	„	: 19

Si on fait abstraction du no. 214 (N. = ∞), on a pour les 4 autres, une moyenne de 29,8.

b) Cobayes injectés d'iodipine.

Cobaye	no.	205,	poids	290	gr.	Nombre de colonies:		12
„	„	207,	„	230	„	„ „	„	: 9
„	„	217,	„	240	„	„ „	„	: 4
„	„	228,	„	260	„	„ „	„	: 0
„	„	241,	„	225	„	„ „	„	: 3
„	„	245,	„	225	„	„ „	„	: 2

Soit une moyenne de 5 colonies au lieu de 29,8!

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

B. Expériences avec les cobayes hyperthyroïdes.

a) Cobayes témoins:

Cobaye	no.	219,	poids	300	gr.	Nombre	de	colonies	:	34
„	„	235,	„	270	„	„	„	„	:	∞
„	„	272,	„	260	„	„	„	„	:	∞
„	„	273,	„	280	„	„	„	„	:	54

b) Cobayes hyperthroïdés:

Cobaye	no.	210,	poids	290	gr.	Nombre	de	colonies	:	11
„	„	233,	„	290	„	„	„	„	:	6
„	„	246,	„	300	„	„	„	„	:	9
„	„	274,	„	270	„	„	„	„	:	4

Comme on le peut constater, aussi bien avec l'iodipine, qu'avec le traitement thyroïdien institué comme dit plus haut, nous obtenons une réduction véritablement énorme du nombre des microbes dans l'exsudat. Et cet effet se produit déjà 5 h. après l'inoculation. Même chez le cobaye 228, qui a, du reste, résisté victorieusement à l'infection, l'exsudat ensemencé aux doses susindiquées, s'est montré absolument stérile!

Que cette réduction de la pullulation microbienne, soit due à la bactériolyse plus intense ou à la phagocytose plus marquée que provoquent les alexines et sensibilisatrices naturelles agissant comme opsonines, elle n'en reste pas moins, de toute façon, un fait extrêmement intéressant qui concorde parfaitement avec les effets thérapeutiques de ces médications.

Pour clore ce chapitre, je dirai un mot des effets thérapeutiques des autres iodiques, entre autre de l'iodpeptone. Ici l'influence curative fut assez douteuse: Les cobayes injectés préventivement de ce produit présentèrent dans une expérience, une mortalité égale à celle des témoins. Elle fut un peu moins forte, dans une autre expérience pour laquelle j'avais utilisé une culture d'une virulence excessive: Alors que tous les témoins moururent en 12 h., sur 6 cobayes injectés au préalable d'iodalose (iodpeptone) il en survécut deux.

Les résultats, comme on le voit, sont moins bons que pour l'iodipine. J'estime que cette infériorité tient à l'action plus irrégulière du produit en question, qui ne détermine jamais, comme nous l'avons vu, qu'une augmentation inconstante et fugitive du pourvoir bactéricide des humeurs.

Résumé de la 1re partie.

Pour augmenter le taux des cytolysines naturelles, nous possédons les moyens suivants:

1° Les injections d'albumines étrangères et de peptone: Moyen assez efficace;

2° les substances qui provoquent l'hyperleucocytose: Action fugitive autant qu'incertaine;

3° L'opothérapie thyroïdienne et le traitement iodé.

A. Chez l'animal normal, pourvu de son corps thyroïde:

Les produits thyroïdiens déterminent une augmentation rapide du pouvoir alexique et surtout du pouvoir sensibilisateur. Cette augmentation est parfois précédée, plus souvent encore suivie d'une diminution: Phase négative. L'opothérapie par injections agit plus promptement et plus efficacement que l'opothérapie par ingestion.

Generated on 2019-09-14 19:42 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

L'accroissement maximum s'obtient en réitérant les injections, ce qui donne un véritable effet cumulatif même quand les doses sont assez espacées.

Les produits iodés et particulièrement les graisses iodées agissent de façon analogue à l'opothérapie thyroïdienne. Les modalités des phénomènes sont absolument les mêmes mais l'évolution totale de ceux-ci est plus lente, plus douce et plus graduelle.

B. Chez l'animal ecthyroïdé:

Le traitement thyroïdien institué d'emblée ou médiatement empêche non seulement la déchéance du pouvoir alexique et sensibilisateur consécutive à la thyroïdectomie, mais peut même leur donner une valeur supérieure à la normale.

Au contraire, le traitement iodé même au moyen d'iodalbumines, se montre, dans le cas d'extirpation complète de l'organe, d'une inefficacité absolue. Il n'empêche ni l'évolution des phénomènes cachectiques ni la déchéance du pouvoir hémolytique.

Il semble donc que l'efficacité du traitement iodé soit conditionnée par la présence du corps thyroïde.

En raison des propriétés susdites, le traitement iodé convenablement pratiqué et l'hyperthyroïdie quand elle est assez «physiologique» (greffes intrapéritonéales de corps thyroïdes surnuméraires) ont une action préventive et même curative sur de processus infectieux aigus p. ex. la péritonite vibrionienne du cobaye. Cette action favorable se traduit par une «stérilisation» plus prompte de humeurs, une amélioration des symptômes et une survie plus longue sinon définitive, des animaux traités.

Appendice.

I. Critique des faits exposés dans la 1re partie.

Sous cette rubrique, j'ai réuni quelques objections que pourrait sugérer l'examen des faits précédemment exposés.

I. L'accroissement du p. hémolytique, au cours du traitement thyroïdien ou iodé, ne pourrait-il pas résulter de l'apparition, dans le sérum, d'une substance hémolytique, toute différente de l'hémolysine naturelle, mais capable d'en simuler les effets dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés? Pour répondre à cette objection, il convenait de rechercher si l'élément qui confère à ces sérums leur suractivité hémolytique, possède les propriétés qui caractérisent essentiellement les alexines et les ambocepteurs naturels, soit 1° la thermolabilité, 2° la destructibilité par la lumière ou par une conservation prolongée, 3° l'insolubilité totale dans l'alcool, l'éther. Or j'ai pu constater que:

1° Si on prélève une certaine quantité de sang chez deux chiens ou deux lapins, soumis l'un au traitement thyroïdien, l'autre à l'iodipine, ces prélèvements étant faits au moment où l'augmentation du p. hémolyt. est maximale, l'on peut, en chauffant ces sérums à 56° pendant 1/2 h., annuler toutes leurs propriétés hémolytiques vis-à-vis de globules neufs ou sensibilisés. Il n'y a donc au point de vue thermolabilité aucune différence entre ces sérums suractifs et les sérums normaux.

2° Si on expose à la lumière vive pendant 5 jours, ou si on conserve à l'obscurité pendant 3 semaines, des échantillons de ces sérums suractifs, la propriété hémolytique disparaît aussi complètement que par le chauffage à 56°, à telle enseigne que pour produire un début d'hémolyse dans des émulsions globulaires normales ou sensibilisées, il faut employer presque autant de sérum que d'émulsion, c'est à dire des quantités si considérables que l'action hémolytique des lipoïdes normaux du sérum peut commencer à se manifester.

3° En évaporant le sérum suractif dans le vide et reprenant par l'alcool; ou bien en agitant le serum frais au contact de l'éther; l'on obtient un extrait qui, desseché et émulsionné dans du liq. physiologique, ne montre pas la moindre trace de propriétés hémolytiques.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Je rapporterai une dernière expérience, celle qui a trait à la recherche de **l'iode** dans ces sérums suractifs. L'on pourraît supposer en effet qu'une partie de l'iode introduit dans l'organisme pourrait sous des influences diverses, passer dans le plasma et lui conférer des propriétés hémolytiques. En réalité, il n'en est rien, car en recherchant l'iode contenu dans une quantité même copieuse de ces sérums (5 10 cm^3) par la méthode classique de l'acide nitreux et du CS_2, les résultats que j'ai obtenus ont été constamment négatifs sauf dans un cas où le CS_2 s'est coloré en violet, mais si faiblement, que la quantité d'iode devait être considéré comme absolument indosable: Moins de $^1/_{80}$ mg, soit pour les 20 cg de sérum, qu'exige au grand maximum une hémolyse, moins de $^1/_{750}$ mg d'iode! Je ne sache pas qu'il y ait parmi les substances chimiquement définies, d'hémolysine agissant à dose aussi minime!! Et la quantité d'iode devait être bien moindre encore dans les autres cas, puisqu' elle ne parvenait pas à communiquer la moindre coloration au sulfure de carbone.

Que conclure de là?

Puisque le sérum des animaux hyperthyroïdés ou iodés, ne renferme en quantité appréciable aucune élément chimique particulier, capable de lui conférer la suractivité hémolytique; puisque les substances auxquelles il doit cette suractivité se comportent en tous points comme les hémolysines naturelles, et en présentent toutes les propriétés, **force nous est bien d'admettre que cette suractivité hémolytique est due purement et simplement à une augmentation des hémolysines naturelles.** Du moins, nous n'avons aucune preuve plausible du contraire.

II. Une 2e objection que j'ai entendue formuler par Nolf, tendait à assimiler l'effet du traitement thyroïdien à celui des injections d'albumines étrangères. Il me suffira, pour réfuter cette manière de voir, de rappeler que des effets tout aussi marqués s'obtiennent lorsque l'on substitue aux injections, l'introduction par voie gastrique.

III. Les saignées répétées auxquelles nous avons dû soumettre les animaux pour nous procurer le sérum nécessaire, ne pourraient-elles pas jouer un rôle dans l'augmentation du pouvoir hémolytique, en déterminant une suractivité permanente des organes chargés de reconstituer les éléments plasmatiques? Quoique il semble ressortir d'un travail de Friedberger et Dorner (24) qu'il se passe quelque chose de pareil au moins pour les sensibilisatrices vaccinales, j'ai pu constater que ce facteur ne pouvait dans nos expériences jouer qu'un rôle absolument négligeable. Ayant en effet, étudié l'influence des saignées répétées sur le p. sensibil., alexique et hémolyt. global, j'ai constaté que lorsque ces saignées représentaient une perte de sang assez faible (p. ex. $^1/_{4000}$ du poids de l'animal) même en les répétant quotidiennement, l'on ne provoquait pas dans lesfacteurs susindiqués de variations supérieures à $^1/_7$ (en plus ou en moins). Quand ces saignées sont plus copieuses, p. ex. 5 cm^3 quotidiennement chez un lapin de 4,5 kg, tant qu'elles n'ont pas déterminé d'anémie marquée, elles laissent le P. A. et le P. S. aussi indifférent que les saignées faibles. Mais dès que l'animal commence à s'en ressentir sérieusement, au bout de 20 jours par ex., il y a un léger fléchissement de l'activité alexique et sensibilisatrice du sérum, celle ci pouvant baisser de $^1/_5$ ou $^1/_4$ au maximum Une variation aussi faible n'enlève évidemment rien à la valeur des résultats obtenus par le traitement thyroïdien ou iodé, d'autant plus que s'exerçant en sens contraire, loin de pouvoir favoriser l'augmentation du p. hémolytique elle n'en pourrait que masquer l'importance.

II. Notes sur les causes d'erreur dans la technique des hémolyses.

A. Variations de la résistance globulaire.

J'ai déjà laissé entendre au chapitre I que cette cause d'erreur était la plus importante de toutes, comme aussi la plus difficile à éviter. Les globules employés pour les émulsions peuvent en effet présenter des variations nombreuses les unes de cause interne (espèce animale, âge de l'animal, alimentation, états pathologiques), les autres de cause externe (concentration du liq. physiologique, sa composition, nombre des lavages, présence dans l'émulsion de produits étrangers, âge de l'émulsion etc.).

Ne pouvant exposer ici, faute de place le détail des expériences que j'ai entreprises pour déterminer l'influence de chacun de ces facteurs, je me contenterai d'en donner sommairement le résultat:

a) **Espèce animale:** En général, les globules d'herbivores sont plus stables, d'une résistance moins variable que ceux des carnivores ou des omnivores. Aussi ai-je toujours utilisé de préférence des hématies de cobaye, de lapin ou de monton. Les 1ers surtout me paraissent indiquées pour des recherches de longue durée, en raison de leur bonne conservation, de leur résistance considérable à l'autohémolyse, enfin et surtout du peu de variation qu'elles présentent d'une individu à l'autre. Les hématies de chien sont peu recommandables, parce que de résistance très variable, et fort promptes à s'autohémolyser, cette autohémolyse ne pouvant être évitée que par l'emploi d'une liq. physiologique plus concentré, capable par conséquent, d'inhiber fortement l'hémolyse.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Quant aux globules humains, ils m'ont toujours paru les moins utilisables de tous, leur sensibilité variant énormément non seulement d'un individu à l'autre, mais chez le même individu.

b) **Age de l'animal:** Les hématies d'animaux adultes sont préférables à celles d'individus trop jeunes, n'ayant pas encore atteint toute leur croissance, non pas que la résistance des hématies varie beaucoup avec l'âge, mais la teneur du sang en globules présente fréquemment chez les animaux jeunes, une certaine instabilité, rendant très difficile la préparation d'émulsions de concentration constante.

c) **Alimentation:** Il est important, quand l'on pratique des saignées répétées chez un même animal, de toujours les faire en temps déterminé après les repas, et si possible, le plus longtemps après. J'ai pu m'assurer en effet que chez l'homme et chez plusieurs espèces animales, les hématies étaient nettement plus résistantes à l'hémolyse, pendant la digestion. Comment expliquer ce fait? L'on pourrait, conformément à la théorie d'Ehrlich, y voir le résultat d'une saturation des récepteurs globulaires, par les éléments nutritifs venus de l'intestin, cette saturation fermant en quelque sorte à la cytotoxine hémolytique, les portes d'entrée de la cellule; à moins que la diminution de l'hémolyse ne résulte tout simplement d'une fixation plus abondante, d'une «déviation» de l'alexine par les leucocytes toujours plus abondants dans le sang recueilli au cours de la digestion.

d) **Etats pathologiques:** Il en est un qui mérite une attention particulière au point de vue qui nous occupe: je veux parler de l'anémie. Nous risquons en effet constamment de la provoquer chez les animaux auxquels nous faisons des saignées continuelles pour nous procurer les globules nécessaires à nos émulsions. En fait j'ai pu constater que l'anémie influait peu sur le propriétés des émulsions, pourvu qu'on tint compte de la plus grande dilution du sang, dans le calcul du titre des émulsions. Cependant, à la phase de régénération des globules, les erreurs peuvent être plus sérieuses. En effet les globules jeunes sont généralement moins résistants que les hématies normales, bien que l'on ait constaté l'inverse dans certaines anémies expérimentales (anémie par la phénylhydrazine, Itami et Pratt [25]).

e) **Mode de prélèvement du sang:** Je veux surtout parler ici du procédé employé pour empêcher la coagulation du sang. La défibrination par agitation continue à être le plus employé quoique ce soit certainement le plus mauvais de tous: il détruit une quantité notable de globules (cf. couleur rose du sérum recueilli) et en immobiliseplus encore dans le caillot. Quant aux anticoagulants, ils ne sont pas inoffensifs non plus. Le NaFl à 8 ‰ hémolyse les globules en l'espace de quelques heures et altère déjà leur résistance, en 10 ou 15 minutes. L'oxalate de Na à 1 ‰ est tout à fait inoffensif pour les globules, mais a tendance à inhiber l'hémolyse même après plusieurs lavages. Le citrate à 3 ‰ me parait le produit de choix. Il n'a aucun effet ni accélérateur ni inhibitoire, sur l'hémolyse, à condition de laver suffisamment l'émulsion.

f) **Concentration du liq. physiologique:** L'hémolyse est d'autant plus forte, avec une même quantité d'hémolysine, que le liq. physiolog. est moins riche en sel. Un liq. à 10 ‰ inhibe déjà fortement l'hémolyse. Le retard est tout particulièrement marqué pour le début d'hémolyse.

g) **Composition du liq. physiologique:** L'on connait l'influence inhibitrice des sels de chaux. Aussi importe-t-il pour avoir des résultats constants, d'ajouter au liq. physiolog. une petite quantité de $CaCl_2$ (p. ex. 0,30 ‰) afin de rendre négligeable l'influence des petites variations que pourrait présenter la teneur en chaux du sérum alexique et plus encore des produits employés pour préparer le liq. physiolog. Un liq. physiolog. contenant 8 ‰ de NaCl, 0,35 ‰ de $CaCl_2$ et 0,2 ‰ de $NaHCO_3$ me paraît particulièrement convenable pour les hématies de lapin et de cobaye. Il les conserve bien mieux que le NaCl seul.

h) **Concentration globulaire de l'émulsion:** En général, la quantité d'hémoglobine mise en liberté par une même dose d'hémolysine est d'autant plus forte que l'émulsion est plus riche en globules. C'est surtout vrai quand il s'âgit d'hémolysines naturelles et que la teneur en globules est inférieure à 12 %. Pour des concentrations supérieures, et des globules sensibilisés je n'ai pas pu trouver de relation aussi constante entre la richesse globul. et l'effet hémolytique.

Pour préparer quotidiennement des émulsions de même concentration, il convient de calculer la quantité de liq. physiolog. nécessaire de telle façon qu'on ait par unité de volume, soit un même nombre de globules, soit une teneur constante en hémoglobine. La dilution d'après le poids total de sang recueilli donne des résultats bien inférieurs, car elle ne tient compte ni des variations de la richesse du sang, ni surtout des pertes toujours possibles au cours des lavages.

Quand l'on tient compte de tous ces facteurs, il est possible de réaliser des conditions assez analogues d'une expérience à l'autre, mais il est des causes d'erreur qu'on ne peut ni prévoir, ni éviter, p. ex une souillure de l'émulsion par un produit étranger,

Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

ou bien une erreur de dosage. Aussi convient-il dans des expériences où une grande précision est désirable, de déterminer à chaque essai, le **coefficient de resistance globulaire.** Pour cela, je procède habituellement comme suit:

5 cm^3 de l'émulsion globulaire sont additionnés d'une quantité très abondante, toujours la même, d'un sérum alexique d'activité constante. L'on ajoute au mélange, une certaine dose d'un sérum sensibilisateur de force invariable, p. ex. celui qui, dans nos expériences, nous sert à déterminer le p. alexique. Cette dose est toujours identique et choisie de façon à donner une hémolyse de 30% environ. Soit A le résultat obtenu à l'hémoglobinimètre. Si le lendemain, nous obtenons un effet hémolytique B, différent du précédent, comme il n'y avait dans nos expériences, que la résistance globul. qui pût varier, nous pourrons logiquement admettre que les variations de l'effet hémolyt. sont fonction de variations de la résistance globulaire, et que, endéans certaines limites, la sensibilité aux hémolysines, des globules employés, est proportionnelle aux effets hémolyt. A, B etc., et la résistance de globules sera proportionnelle aux valeurs inverses 1 : A, 1 : B. Ce sont ces dernières valeurs que je dénommerai coefficients de résistance globulaire. Les déterminant chaque jour et multipliant par eux tous les résultats obtenus, nous pourrons ainsi corriger avec la plus grande certitude les erreurs que les variations des globules pourraient introduire dans le calcul du p. hémolytique, sensibilisateur et alexique.

Le coefficient de résistance globulaire nous permet donc de contrôler et de corriger les variations d'origine globulaire, quelle qu'en soit la cause. Cette correction étant d'autant plus efficace et plus sûre que ces variations sont moins importante, il ne faut pas négliger dans le choix de l'animal et la préparation de globules, les quelques précautions signalées ci-dessus.

Je terminerai cet appendice en disant quelques mots du dosage colorimétrique et de l'inactivation des sérums normaux.

Dosage colorimétrique: J'ai dit plus haut qu'il convenait de prendre toujours comme point de comparaison l'hémolyse à 30% (dans une émulsion au $^1/_{15}$). Ce point d'appréciation me paraît en effet préférable, à l'appréciation du début d'hémolyse, telle que l'employait Fassin. En effet, il se ressent moins que le début d'hémolyse, de causes d'erreur d'origine globulaire, une hémolyse très faible étant plus facilement inhibée par la concentration de NaCl, et la petite quantité d'hémolysine qui la pourrait produire, risquant plus d'être inactivée, déviée par de corps étrangers ou même par certains éléments globulaires (voir p. 592). Dans l'hémolyse au $^1/_3$, ou dans l'hémolyse complètes ces causes d'erreur ont moins d'importance, les quantités de sérum employées étant plus considérables. D'autre part l'hémolyse au $^1/_3$ me paraît préférable à l'hémolyse complète car celle-ci par la teinte très foncée qu'elle donne au liquide, exige pour le dosage colorimétrique, de nouvelles dilutions, toujours ennuyeuses: Sans parler de la nécessité d'utiliser des masses de sérum beaucoup plus considérables.

Inactivation des sérum normaux: Cette inactivation necessaire pour le dosage des ambocepteurs normaux, est parfois très difficile à cause de la labilité de ces substances. Pour le sérum de chien, l'on ne doit jamais dépasser 48,5° pendant 25 minutes, sous peine de voir le p. sensibilisateur diminuer notablement. Chez le lapin 50,5° m'ont toujours paru la température la plus favorable.

Dans ses «Gesammelte Arbeiten» (26), Ehrlich indique d'autres procédés d'inactivation prétendument plus inoffensifs que le chauffage. Pour le détail, je renvoie à l'ouvrage en question.

Le même auteur conseille, pour le dosage des ambocepteurs normaux, d'ajouter toujours à émulsion globulaire, le sérum alexique avant le sérum sensibilisateur, pour éviter la déviation de l'ambocepteur par le complément inactivé.

Sérums alexiques: Pour avoir un sérum alexique d'activité constante, p. ex. pour la détermination du coefficient de résistance globulaire, j'utilise habituellement un mélange des sérums de plusieurs cobayes parents. Chaque cobaye est saigné à tour de rôle. Utilisant p. ex., 7 cobayes, je saigne le cobaye I le lundi, le cobaye II le marti etc. Et pour chaque expérience, je mélange $^1/_7$ de sérum du jour même, $^1/_7$ du sérum de la veille et ainsi de suite. Dans ces conditions, les petites variations individuelles se compensent et l'on obtient des résultats remarquablement constants.

Deuxième partie.

Recherches sur le lieu et le mode d'origine des cytolysines naturelles.

Comme son titre l'indique, cette deuxième partie sera consacrée à l'étude physiologique des propriétés cytolytiques naturelles des sérums.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mais la complexité et l'étendue de cette question, nous contraindront à n'en envisager que les aspects les plus essentiels; et s'il nous sera donné, au cours de cet exposé, de formuler quelques faits nouveaux concernant le mécanisme de production des cytolysines, cette question ne retiendra notre attention que d'une façon plutôt secondaire, le but principal de ces recherches étant plutôt d'élucider quelque peu l'origine toujours mystérieuse de ces substances, en faisant agir sur des organes isolés dans des conditions où leur vitalité et leurs fonctions peuvent encore se manifester, les produits que nous avons reconnus aptes à exciter la sécrétion de sensibilisatrices naturelles et des alexines.

Aussi la plupart de expériences présentées au cours de cette 2e partie, consisteront elles en des essais de circulation artificielle, dans des organes fraîchement isolés.

Mais comme ces circulations artificielles ne peuvent avoir qu'une durée très limitée et souvent fort courte, il nous sera parfois néessaire de recourir à un procédé expérimental, qui constitue en quelque sorte la contre-partie du premier: Je veux parler des extirpations d'organes, ces extirpations ayant pour but de déterminer les modifications que subit la sécrétion des cytolysines naturelles, chez l'animal privé de tel ou tel organe.

La technique de ces extirpations, variant dans chaque cas, sera décrite au fur et à mesure des besoins.

Il me paraît au contraire préférable de donner ici, une fois pour toutes, la technique de circulations artificielles, qui reste sensiblement la même dans toutes les expériences.

L'appareil employé pour ces circulations doit répondre aux conditions suivantes:

1° Entretenir dans l'organe une circulation suffisamment intense, en sorte que la nutrition des cellules soit convenablement assurée, et que leur vitalité persiste le plus longtemps possible.

2° Réaliser pour cette circulation des conditions de pression, de rythme et de température analogues sinon identiques à celle de la circulation naturelle.

3° Enfin, et ceci constitue peut-être la désideratum le plus important, il faut que le liquide utilisé soit à tous moments suffisamment oxygéné pour ne pas déterminer la mort trop prompte des cellules, par asphyxie. Cette condition est peut-être la plus difficile à réaliser, car les organes dont nous nous servirons, étant tout très vascularisés, sont d'une exigence extrême au point de vie oxygène. Or, il n'est pas aisé de réaliser l'hématose presque instantanée d'un sang fortement chargé de CO_2 tel celui qui revient des veines sus-hépatiques.

L'on doit pour cela, soit l'étaler sur une surface très étendue, pour le mettre largement au contact de l'air, soit y faire barboter un courant d'oxygène très énergique. Le 1er procédé a l'inconvénient de déterminer facilement le refroidissement du liquide et son évaporation; le 2d provoque promptement la production d'une mousse abondante, d'où projection et déperdition de liquide, sans compter que, celui-ci étant transformé pour une bonne part en une spume très aérée, l'on risque si cette spume vient à pénétrer dans les vaisseaux, d'avoir une multitude d'embolies gazeuses et une rupture presque fatale du parenchyme de l'organe. Pour réduire ces inconvénients à leur minimum, le mieux est d'associer les deux procédés, comme nous le verrons plus loin.

J'ajouterai que tout l'appareil doit être construit en matériaux qui ne puissent abandonner au sang on au liquide utilisé pour l'expérience, ni particules solides, ni produits chimiques capables de nuire aux cellules; et que toutes ses parties doivent être stérilisables, car il convient de réaliser dans ces expériences, non pas une asepsie complète, ce qui serait pratiquement impossible, mais tout au moins une propreté suffisante pour que, les pullulations microbiennes ne puissent pas prendre une importance trop considérable. Ce point est d'autant plus à considérer que les liquides circulant dans des organes, sont en général très prompts à s'altérer surtout si on y ajoute comme nous le ferons constamment, des extraits organiques divers.

Je me suis inspiré de ces règles en construisant l'appareil dont je vais donner la description:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1° Le moteur employé est constituée par une turbine A à axe vertical, qui, branchée sur un robinet de la distribution d'eau, tourne à une vitesse de 30 tours par seconde. Par l'intermédiaire d'une vis sans fin fixée à son extrêmité supérieure, cet axe communique un mouvement beaucoup plus lent ($^1/_2$ tour par seconde) à un pignon denté B. L'axe de ce pignon disposé horizontalement imprime, par le moyen d'une manivelle, un mouvement de va et vient au piston d'une petite pompe C. Pour celle-ci j'ai utilisé une seringue „Record" de 5 cm^3. La seringue étant fixée sur une plaque oscillante, il est inutile de la raccorder à la manivelle par une bielle articulée, il suffit de munir la tête de la tige du piston, d'une petite boucle métallique. En raison de ce dispositif, la seringue est animée à la fois d'un mouvement de va-et-vient du piston, et d'un mouvement d'oscillation du cylindre, à chaque demi-tour de la manivelle.

L'ajutage de la seringue est raccordé par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc et d'un tube en T, à un système de deux soupapes D et D'. Chacune est constituée par un tube de verre présentant un rétrécissement surmonté d'une bille a de même substance, rodée à l'émeri (voir figure 4).

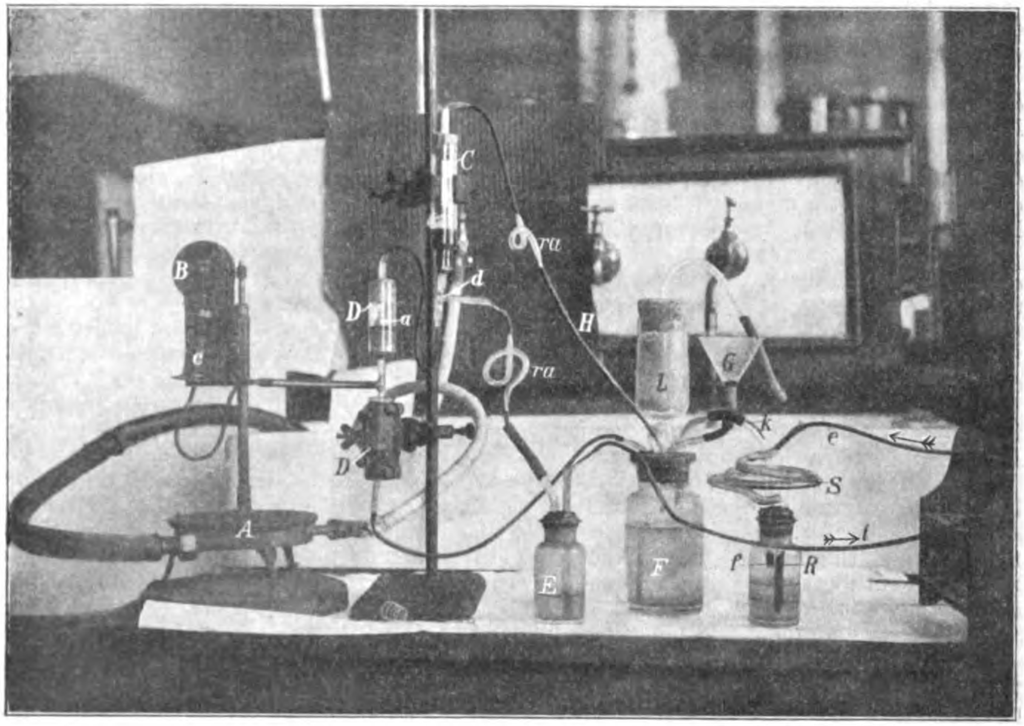


Fig. 4.

Ces soupapes s'ouvrant de bas en haut, permettent au liquide d'affluer du flacon de réserve lors de la phase d'aspiration, mais empèchent son passage en sens inverse.

Le liquide refoulé par la pompe, soulève la soupape supérieure (D') et est amené aux vaisseaux afférents de l'organe. Mais pour amortir les chocs, et régulariser les variations de pression, on intercale sur le trajet du tube un flacon (E) à deux ouvertures, de 100 cm^3 environ. La tubulure raccordée à la pompe ne plonge que très peu dans le flacon. L'autre, au contraire, réunie aux vaisseaux afférents, arrive jusqu'au fond du flacon. Dans ces conditions, si la fermeture de ce dernier est hermétique, le sang qu'on y envoie, vient former une mince couche au fond, puis dès qu'il atteint la 2e tubulure, il commence à comprimer l'air emprisonné, et cet air comprimé le refoule par la 2e tubulure dans les vaisseaux afférents de l'organe. L'élasticité du gaz amortit parfaitement les chocs, elle permet au sang de s'écouler avec un rythme beaucoup moins brutal, et au lieu d'avoir une projection brusque de liquide, nous avons par le tube t un écoulement continuel mais rémittent.

Ce flacon que nous dénommerons flacon amortisseur, se trouve dans un bain-marie maintenu constamment à 37° au moyen d'un régulateur à mercure.

Dans ce même bain-marie, se trouve un autre flacon (F) plus grand ($^1/_2$ ou 1 litre) que nous dénommerons flacon de réserve, car il est destiné à contenir la réserve

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

de liquide, et empêcher l'appareil de fonctionner à vide s'il se produit une rupture vasculaire ou une surdistension de l'organe. Son col très large est fermé par un bouchon de gutta-percha ou de caoutchouc muni de 6 orifices.

Un de ces orifices est central, les 4 autres sont périphériques.

Le 1er de ces orifices périphériques donne passage à un tube (F^1), qui, plongeant par son extrêmité interne jusqu'au fond du flacon, relié par son extrêmité externe à l'ajutage de la pompe, sert à amener le sang vers cette dernière. Son bout interne est garni d'une petite pelote de glaswolle destinée à filtrer le sang.

Le 2e orifice pourvu d'un entonnoir à robinet (*G*) est destiné à introduction des liquides dans le flacon.

Le 3e orifice est raccordé au manomètre de sûreté, par un tube (*H*).

Le 4e ramène au flacon de réserve le sang venant de l'appareil d'hématose (*K*).

Le 5e, percé au centre du bouchon est le plus large. Il porte une tubulure (*L*) de forme spéciale que nous décrirons plus loin. Cette tubulure est raccordée à une trompe à eau, elle permet de réaliser une certaine aspiration dans le flacon.

Il me reste à décrire le manomètre de sûreté et l'appareil à hématose.

Le manomètre de sûreté (*C*) a pour but de parer aux pressions anormales qui pourraient se produire si la turbine venait à s'emporter, ou si une coudure des vaisseaux ou une embolie arrêtait brusquement l'afflux du sang à l'organe.

Il se compose d'un cylindre creux de verre disposé verticalement, pourvu à chaque extrêmité, d'une bouchon à un orifice. L'orifice du bouchon inférieur est pourvu d'une système de soupape identique à celui que nous avons déjà décrit. La boule de verre faisant office de soupape, est chargée d'un cylindre *E* plein de verre, dont le poids est calculé de telle sorte que la soupape ne puisse s'ouvrir pour des pressions inférieures à 8 cm de mercure. Cette dispositif étant branché par un tube en T (*d*) sur le tuyau qui réunit la pompe au flacon amortisseur, l'on conçoit que, si dans ce tuyau, la pression vient à prendre une valeur anormale, le sang au lieu de se diriger vers le flacon en question, soulèvera la soupape, remplira le cylindre de verre entourant celle-ci, puis par la tubulure supérieure du cylindre, fera retour au flacon de réserve[1]).

L'appareil à hématose (*P*) est, comme nous l'avons déjà dit, construit de façon à réaliser l'oxygénation à la fois par barbotement et par étalement du sang. Il se compose d'un flacon de 125 gr. environ, fermé par un bouchon percé de 2 orifices. L'un de ces orifices donne passage à un tube de verre (*K*) de 7 mm de diamètre; l'extrêmité interne de ce tube arrive à mi-distance entre le fond du flacon et son goulot. L'extrêmité externe est raccordée par un tube de caoutchouc au flacon de réserve.

Par le 2e orifice, pénètre un tube de verre (*R*) plus gros encore (8—10 mm), dont l'extrêmité interne plonge jusqu'au fond du flacon, tandis que son extrêmité externe se prolonge en un tube de verre de même diamètre, long de 3 mètres environ et contourné en spirale (*S*) de façon à occuper le moins de place possible. Dans le bout libre de ce tube spiralé, peut s'engager avec un jeu considérable, un tube de caoutchouc (*c*) très étroit, raccordé aux vaisseaux efférents de l'organe.

Voyons maintenant le fonctionnement de ce dispositif.

Nous avons vu que par l'orifice central de son bouchon, le flacon de réserve était mis en relation avec une trompe aspirante. Si l'occlusion du flacon est hermétique, et si nous fermons le robinet de la tubulure à entonnoir, la dépression ainsi produite dans le flacon, va se transmettre par le tube *K* au flacon à hématose et il se produira une aspiration d'air au niveau du bout libre du tube spiralé. Cette pénétration d'air est rendue possible par le jeu considérable qui existe entre le tube de caoutchouc *c* ramenant le sang, et la paroi du tube spiralé.

L'air pénétrant dans ce dernier en même temps que le sang revenant de l'organe, l'introduction simultanée de gaz et de liquide a pour effet 1° d'étaler largement ce dernier sur toute la paroi interne du tube spiralé, c'est à dire sur une surface de 7 à 10 dm^2 ce qui assure déjà une hématose très efficace; 2° de diviser le sang au fur et à mesure de son arrivée en une multitude de petits ménisques séparées par des bulles d'air, ce qui favorise plus encore l'hématose.

Le 3e et dernier temps de l'hématose se passe dans le flacon *P*. En effet, le sang qui y arrive par le tube spiralé, s'y sépare rapidement de l'air auquel il était mêlé, et s'accumule au fond du flacon. Mais comme la tubulure qui l'y a amené plonge jusqu'au fond, l'air qui arrive incessamment par aspiration, en même temps qu'il entraine de nouvelles quantités de sang, vient barboter dans la couche de liquide déjà accumulée et en achève l'hématose.

Quand, par l'arrivée incessante de nouvelles masses de sang, cette couche a atteint l'orifice interne de la 2e tubulure, elle se trouve peu à peu entraînée par l'air aspiré,

1) Le tuyau partant de cette tubulure de même que celui qui réunit la pompe au flacon amortisseur, présentent sur leur parcours, des boucles *ra* destinées à en empêcher le désamorçage par reflux d'air.

Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

et évacuée dans le flacon de réserve, où elle se sépare des bulles de gaz qu'elle contenait et se dépose.

Mais cette séparation du liquide et de l'air peut être insuffisante en cas d'aspiration trop active, et peu à peu, il s'accumule dans la partie supérieure, une mousse assez abondante, qui entraînée vers la trompe, pourrait donner lieu à une perte notable de sang.

Pour éviter cette inconvénient, j'ai intercalé sur le tuyau d'aspiration un brise-mousse que l'on voit en *L*. Ce brise-mousse est constitué simplement par un cylindre de verre de 5 cm de largeur, renfermant plusieurs cônes de toile de nickel pur. Si la mousse vient à s'élever jusqu'en ce point, les petites bulles qui la composent se brisent instantanément au contact des fils métalliques et retombent en gouttelettes le long des parois du cylindre jusque dans le flacon de réserve.

Le choix du nickel dans la construction de ce brise-mousse était motivé par la propriété que possède ce métal de n'offrir au liquide qu'une adhérence capillaire très faible, d'où résolution immédiate des bulles de liquide qu'il vient à toucher.

Comme on le peut remarquer, il n'a pas été pris de précaution particulière pour réchauffer l'air aspiré et le saturer de vapeurs d'eau. Au début de mes expériences j'avais établi un dispositif-spécial pour réaliser ces désiderata. Mais je me suis bientot aperçu qu'il compliquait inutilement l'appareil, sans présenter d'avantages bien sérieux. En effet l'évaporation que peut produire à 37° un air non saturé n'a pas grande importance. Quant au refroidissement, il mérite encore moins qu'on s'y arrête, étant extrêmement minime à cause de la chaleur spécifique très peu élevée de l'air: environ 4000 fois moindre à volume égal que celle des liquides aqueux.

Il n'y a pas lieu de s'inquiéter davantage du refroidissement qui pourrait se produire au niveau des autres parties de l'appareil. En effet, toutes les parties essentielles, flacon de réserve, flacon amortisseur, appareil à hématose avec son tube spiralé, sont constamment immergés dans un bain-marie à 37°; quant aux autres parties, pompe, soupape, et tubes de caoutchouc, le sang y passe si rapidment (3 mètres à la seconde dans ces derniers) qu'il ne peut subir aucun refroidissement notable.

Tel est l'appareil que j'ai constamment utilisé; j'en ai toujours obtenu les meilleurs résultats et il ne me paraît pas d'ailleurs, qu'aucun de dispositifs adoptés soit passible de critiques sérieuses. L'on remarquera surtout le soin avec lequel j'en ai banni tous les matériaux altérables. Presque toutes le pièces sont en verre, à part le piston de la seringue et le brise-mousse, qui sont en nickel, métal peu altérable et inoffensif, s'il en est. Le nettoyage en est facile et la stérilisation très aisée.

Pour utiliser l'appareil, la réserve de sang étant mise dans le flacon réservoir, le robinet de l'entonnoir fermé, l'on met la turbine en marche; quand le sang commence à sortir du flacon amortisseur, on raccorde ce dernier à la canule placée dans le vaisseau afférent de l'organe. Quant à la canule du vaisseau efférent, son tuyau de caoutchouc est enfoncé comme dit plus haut, dans le bout libre du tube spiral.

Une dernière remarque: Comme les circulations artificielles sont en général beaucoup facilitées quand on crée une pression négative dans le visseau efférent, il est avantageux de surélever la table portant l'animal ou l'organe que l'on veut soumettre à ces circulations, ne sorte que le tuyau efférent ait son extrêmité inférieure, c'est à dire celle reliée au tube spiral, 30 cm au moins plus bas, que l'extrêmité supérieure, reliée aux vaisseaux. Cette déclivité assure une aspiration très suffisante du liquide, ce que l'on constate d'ailleurs à l'affaissement du vaisseau afférent surtout quand ce vaisseau, comme c'est le cas pour le veines sus-hépatiques, forme un sinus vasculaire très large et très dépressible.

J'en arrive maintenant à l'exposé de mes recherches.

Le but de mes expériences, comme je l'ai dit précédemment, consistait à déterminer quels étaient les organes capables d'enrichir en hémolysines naturelles, les liquides qu'on y faisait passer, que ces liquides fussent du sang défibriné pur, ou du sang défibriné additionné de l'une des substances que nous avons reconnues propres à exalter les sécrétions hémolytiques.

Pour ne pas devoir étendre ces recherches à tous les organes, il convenait de déterminer au préalable quels étaient ceux qui avaient le plus de chance de nous donner le résultat cherché.

Ceci nous amène à examiner les diverses théories, que les physiologistes ont données, de l'origine des anticorps naturels.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ces théories ne sont pas très nombreuses, et même si l'on fait abstraction de quelques variations de détail, il n'y en a guère que deux qui méritent d'être retenues: la théorie de l'origine **leucocytaire**, et celle de l'origine **hépatique**.

La **théorie de l'origine leucocytaire** formulée par Metchnikoff, est la 1re en date, comme aussi celle qui a eu le plus de célébrité et le plus de vogue. Dans sa forme primitive, telle que l'avait émise tout d'abord son auteur, elle admet que l'alexine était moins une sécrétion vitale des leucocytes, que le résultat d'une «leucolyse», d'une désagrégation de ces éléments. Elle devait donc faire normalement défaut dans le sang circulant, et n'y apparaître qu'à la suite d'un traumatisme sérieux amenant une destruction intense des leucocytes. Cette manière de voir ne fut cependant pas partagée par tous les disciples de Metchnikoff, et la plupart d'entre eux sont d'accord actuellement pour considérer l'alexine comme une sécrétion vitale, normale, du leucocyte et affirmer sa présence dans le sang circulant, ce qui semble d'ailleurs assez peu contestable, depuis les expériences de Falloise et Lambotte (27).

Que penser de la théorie de l'origine leucocytaire du complément? Malgré sa grande célébrité et la haute valeur scientifique de ses créateurs, l'examen sincère et minutieux des arguments sur lesquels elle se fonde, nous montre que ceux-ci n'ont rien de bien décisif. Tout d'abord ses auteurs n'ont jamais pu montrer un seul cas induscutable où ils eussent pu faire secréter de l'alexine à des leucocytes isolés. Les expériences de Gengou recherchant le complément dans les extraits leucocytaires, out fait l'objet de sérieuses critiques, et il semble bien actuellement que l'hémolysine retirée par cet auteur des stromas leucocytaires, soit tout autre chose qu'une alexine ou un ambocepteur typique, qu'elle se rapproche en réalité bien plus des lipoïdes thermostables, solubles dans l'alcool qu'ont mis en évidence, les travaux de Korschun et Morgenroth (28).

Les partisans de la théorie leucocytaire, prétendent tirer parti d'un autre fait dont il a déjà été question dans la 1re partie de ce travail: Je veux parler de la coïncidence parfois observée entre les états d'hyperleucocytose et l'augmentation du pouvoir hémolytique du sérum. Mais dans la critique que j'ai faite plus haut (p. 581 et 582), j'ai montré que cette coïncidence, tout en étant possible et même incontestable dans certains cas, n'avait cependant rien de constant, que l'on pouvait même comme cela arriva à Büsse au cours de ses recherches sur l'acide nucleïque, obtenir des leucocytoses très marquées, sans aucune augmentation, même minime, de l'alexine. Cette inconstance du phénomène, jointe au caractère fugitif, qu'il présente toujours quand il se produit, m'a amené à donner de cette augmentation une théorie toute différente de l'hypothèse de l'origine leucocytaire. L'exposé de cette théorie a été donné au début de la 1re partie.

Quoique ces arguments ne soient évidemment pas les seuls que l'on puisse invoquer en faveur de la théorie de Metschnikoff, l'on peut voir par les objections dont ils sont passibles, que cette origine leucocytaire, n'est encore rien moins que démontrée.

Néanmoins, il me n'a pas paru inutile de faire quelques expériences à ce propos.

I. Dans les premières que j'ai entreprises, j'ai recherché si des leucocytes d'exsudat ou de sang, aussi normaux que possible, bien vivants, et débarrassés du plasma qui les imprégnait, par des lavages répétés

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tels que les pratiquèrent Lambotte et Stiennon pour leurs expériences (30), j'ai recherché, dis-je, si ces leucocytes étaient susceptibles de reproduire de l'alexine dans le liquide physiologique ou le sérum inactivé qui avaient servi à les émulsionner.

Les résultats furent constamment négatifs. Même après un séjour de 3 h. à l'étuve, ces émulsions débarrassées par centrifugation, des cellules qu'elles contenaient, se montrèrent absolument impuissantes à hémolyser des globules sensibilisés; d'autre part ces leucocytes mélangés à une émulsion de vibrions de Koch, fortement sensibilisés, tout en présentant une activité phagocytaire encore considérable, ne donnèrent jamais de boules, telles qu'on en obtient dans une phagocytose quand le liquide extraleucocytaire ou le protoplasme des phagocytes contient des traces même minimes, d'alexine.

Les mêmes expériences ayant été répétées en prolongeant considérablement, la durée du séjour à l'étuve, il fut constamment impossible de retrouver dans le mélange, la moindre trace de complément.

De même, du sang défibriné, enrichi en leucocytes par l'addition de cellules d'exsudat lavées, et placé à l'étuve, ne montre jamais d'augmentation nette de son pouvoir hémolytique.

II. Devant ces résultats négatifs, je repris ces expériences en ajoutant aux mélanges, une certaine quantité d'extraits thyroïdiens. Il était plausible en effet d'admettre que si les leucocytes étaient bien les producteurs de l'alexine, ces extraits qui in vivo exaltaient si bien cette sécrétion, comme nous l'avons vu dans la 1re partie, devraient donner un effet analogue in vitro, pour peu que la vitalité des leucocytes fut suffisamment intacte. J'instituai à cet effet 3 expériences parallèles à celles ci-dessus; dans la 1re l'extrait thyroïdien fut ajouté à une émulsion de leucocytes lavés, dans du liquide physiologique; dans la 2e le leucocytes étaient émulsionnés dans du sérum inactivé; dans la 3e il s'agissait de sang défibriné enrichi en leucocytes par l'addition de cellules d'exsudat soigneusement lavées.

Le résultat de ces expériences fut constamment négatif, quelle que fût la durée du séjour à l'étuve. Pas plus après 3 h., qu'après 6 ou 12 h., les liquides ne montrèrent la moindre trace de propriétés alexiques dans les 2 premières expériences, ni la moindre augmentation de l'alexine dans la 3e.

III. Même résultat négatif avec la peptone au lieu d'extraits thyroidiens.

IV. Idem avec l'iodalose (iodpeptone).

Etant donné la stérilité de ces recherches, je ne m'attardai pas davantage à étudier la possibilité d'une sécrétion leucocytaire de l'alexine par les moyens susdits. Et je me décidai à rechercher si je n'obtiendrais pas mieux en partant de l'hypothèse d'une origine **hépatique** du complément.

Origine hépatique du complément. Cette théorie a pour elle des arguments fort sérieux. Elle semble avoir déjà été pressentie par Morgenroth et Ehrlich (30) avant de recevoir de **Nolf** sa formule actuelle (31). Les deux premiers auteurs avaient remarqué en effet, que dans l'intoxication phosphorée, chez le chien, il y avait une déchéance considérable du pouvoir alexique. Comme les lésions de cette intoxication consistent surtout en une dégénérescence atrophique du foie correspondant assez bien au type clinique connu sous le nom d'atrophie jaune aigue, ils supposèrent que cette dégénérescence pourrait jouer un rôle dans la disparition de l'alexine.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mais c'est à **Nolf** que nous devons les premières notions nettes relativement à cette question.

L'extirpation du foie ne lui ayant donné chez le chien que de résultats assez incertains, il la reprit chez le lapin, et quoique cet animal ne survive que fort peu à un traumatisme opératoire aussi redoutable, deux ou trois heures environ, cette courte survie fut suffisante pour permettre aux phénomènes d'insuffisance hépatique de se manifester dans toute leur ampleur.

Déjà une ½ h. après l'établissement de l'anastomose de la veine cave avec la veine porte (fistule d'Eck), et l'extirpation du foie, l'on assiste à des manifestations éclamptiques, traduisant une intoxication profonde des centres nerveux. Ces phénomènes convulsifs s'accentuent de plus en plus et l'animal ne tarde pas à succomber.

Si l'on recueille à ce moment une certaine quantité de sang et qu'on le compare au sang témoin prélevé avant l'opération, l'on peut déjà constater deux différences de plus importantes:

D'une part une incoagulabilité relative du sang recueilli post mortem, cette incoagulabilité se traduisant dans les cas typiques, par le retard apporté à la formation du caillot, et le peu de volume de celui-ci, la majeure partie du sang demeurant à l'état liquide.

D'autre part, le sérum exsudé par ce sang présente un caractère qui manque constamment au sérum normal, recueilli dans de bonnes conditions; c'est d'avoir toujours une coloration rouge plus ou moins marquée, traduisant une **autohémolyse** des globules.

Si maintenant nous déterminons le pouvoir alexique de ce sérum, nous constatons que l'extirpation du foie produit déjà au bout de 2 h., une **déchéance extrême de la quantité de complément disponible.**

Cette chute s'accompagne-t-elle d'une baisse correspondante du pouvoir sensibilisateur naturel, Nolf n'en dit rien. Il constate simplement que la diminution de l'activité hémolytique se manifeste aussi bien avec des hématies normales, qu'avec des hématies sensibilisées.

L'expérience de Nolf est du plus haut intérêt car sans nous permettre de conclure avec certitude à l'origine hépatique du complément, elle nous montre nettement que l'intégrité des fonctions hépatiques constitue néanmoins un élément essentiel du maintien du pouvoir alexique normal.

Malheureusement le procédé expérimental de **Nolf** est passible d'une objection sérieuse: Comme il supprime le foie, sans supprimer l'intestin, il peut se faire que les produits toxiques résorbés au niveau de ce dernier, n'étant plus neutralisés, comme on admet communément que cela se passe quand le foie est intact, viennent en se mélangeant au sang circulant âgir sur le pouvoir alexique de ce dernier.

Cette supposition n'a rien d'invraisemblable si l'on songe à la labilité extrême de l'alexine, à l'influence désastreuse que les intoxications en général, exercent sur le pouvoir alexique du sérum.

Pour éviter cette cause d'erreur, j'ai repris l'expérience de **Nolf** en la modifiant: Au lieu de laisser dans l'abdomen, l'intestin et les organes qui en dépendent, pancréas, etc., j'ai procédé à un «évidement» total de l'abdomen, n'y laissant que les reins, ce qui me paraissait nécessaire, si l'on voulait éviter de substituer à l'intoxication intestinale, une intoxication urémique tout aussi redoutable. La circu-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lation de l'arrière train fut conservée, tous les vaisseaux abdominaux aboutissant au paquet intestinal, ligaturés ou pincés avec soin, de façon à éviter toute perte de sang. Le foie fut enlevé en dernier lieu, lobe par lobe, après ligature préalable des branches sus-hépatiques. Puis, les parois abdominales ayant été refermées, l'animal fut détaché et abandonné à lui-même.

Les manifestations pathologiques que détermine cette extirpation des organes abdominaux, ne diffèrent pas essentiellement de celles que put observer Nolf, à la suite de l'enlèvement du foie. L'animal ne tarde pas à présenter des crises convulsives, mais celles-ci ne montrent pas la même intensité que dans les cas ou on a laissé l'intestin en place. Elles ne se succèdent pas avec la même rapidité et ne paraissent pas jouer un rôle aussi important dans la mort de l'animal, celle-ci paraissant résulter moins des manifestations éclamptiques, que du collapsus engendré par le traumatisme. Aussi arrive-t-elle un peu plus tardivement, dans un cas $3\frac{1}{2}$ h. après l'opération.

Si nous examinons le sang recueilli post mortem ou au cours de l'agonie, nous lui retrouvons les deux caractères déjà signalés plus haut: **Incoagulabilité** assez marqée, et **coloration** rouge très intense du sérum exsudé.

Quant au pouvoir alexique de ce sérum, il montre la même déchéance que dans l'expérience de Nolf, et comme j'ai pu le constater, cette diminution porte aussi **sur les sensibilisatrices normales.** L'on en peut juger par le protocole d'expérience donné ci-dessous.

Un lapin de près de 4 kg, après avoir subi une saignée destinée à fournir le sérum témoin, est laparotomisé à 3 h. 20. Les vaisseaux intestinaux sont ligaturés, l'extirpation du paquet intestinal est terminée à 3 h. 28, celle du foie demande à peu près 5 minutes. L'animal est détaché et abandonné à lui-même.

1re crise convulsive, peu intense d'ailleurs, à 3 h. 50. 2e crise plus marquée à 4 h. 10. L'animal présente des phénomènes d'opisthotonos qui durent environ 3 minutes. 3e crise vers 5 h.

Mort vers 5 h. 20, sans qu'il y ait eu d'autres manifestations convulsives.

Au cours de la vivisection, il a été fait 3 prélèvements de sang, le 1re à 4 h., le 2e à 4 h. 50, le 3e immédiatement après la mort. Pour celui-ci il a fallu masser le cœur pour retirer de la carotide les quelque cm^3 nécessaires.

Tous ces sérums sont fortement colorés, surtout les 2 derniers. Le 3e a une coloration qui, mesurée à l'hémoglobinimètre, correspond à peu près à une hémolyse d'$^1/_8$. Ces sérums, ainsi que le témoin, sont éprouvés au point de vue de leurs propriétés alexiques (globules de cobaye sensibilisés) et sensibilisatrices (globules de poule). Voici les résultats de dosages.

	P. hémolytique	P. sensibilisat.	P. alexique
Sérum T	1,00	1,00	1,00
„ I	0,43	0,52	0,62
„ II	0,13	0,21	0,28
„ III	indosable	0,14	0,17

Comme on peut le voir, la déchéance du pouvoir hémolytique consécutive à l'extirpation des organes abdominaux est aussi précoce que profonde, elle atteint également les deux facteurs de l'hémolyse, alexine et sensibilisatrice naturelle et peut être plus celle-ci que celle-là.

Il n'y a donc pas de différence essentielle entre les résultats de l'extirpation du foie, et ceux de l'enlèvement de tous les organes de l'abdomen, au point de vue des fonctions cytolytiques du sérum. Néanmoins l'objection dont l'expérience de Nolf était passible, méritait d'être relevée, si l'on

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

voulait mieux préciser le rôle de l'insuffisance hépatique, dans la production de ces phénomènes.

Il convenait aussi de déterminer dans ces expériences, le rôle qui revient au traumatisme opératoire. Il va de soi, en effet, qu'un délabrement aussi formidable des tissus, créant un état de shock intense pourrait n'être pas sans influence dans la genèse des phénomènes susdécrits.

Aussi Nolf crut-il nécessaire de faire une expérience qui sans être inférieure à la première comme traumatisme, en constituait en quelque sorte la contre-partie. Il enlève tous les organes abdominaux, intestins, pancréas, rein, rate, sauf le foie et anastomose directement l'aorte à la veine porte, ce qui assure une irrigation abondante du foie et une conservation parfaite de ses fonctions.

Et bien! quoique, ici, le traumatisme fût plus formidable encore que dans l'extirpation du foie, les résultats furent tout différents: Pas de convulsions. Survie beaucoup plus longue: 6 à 7 heures; pas d'incoagulabilité du sang, aucune coloration anormale du sérum, trahissant l'autohémolyse des globules; enfin, chose essentielle pour nous, **pas de chute du pouvoir alexique!**

Ici également, Nolf ne fit pas de recherches spéciales concernant le pouvoir sensibilisateur. Ayant répété ses expériences j'ai pu constater **que ce facteur, lui aussi, ne subissait pas de diminution notable.**

Ainsi donc, quand on enlève les organes abdominaux, **y compris le foie, déchéance** extrêmement rapide du pouvoir alexique et sensibilisateur. Quand au contraire, on enlève tous les organes **en laissant le foie, persistance** complète des propriétés hémolytiques.

Cette double expérience constitue évidemment un argument sérieux en faveur de l'origine hépatique du complément. En tous cas si elle ne prouve pas celle-ci à l'évidence, elle démontre tout au moins que la sécrétion des anticorps naturels (alexine et ambocepteurs normaux) est localisée dans l'organisme et c'est là une constatation d'importance primordiale, en raison de l'incompatibilité d'une pareille localisation avec la théorie de l'origine leucocytaire du complément. Car si celui-ci devait provenir des cellules du sang circulant, l'on ne voit guère pourquoi celles-ci cesseraient si promptement d'être aptes à le sécréter, du moment où l'on retranche, de la circulation sanguine, un territoire vasculaire plus ou moins étendu.

Pour mieux faire ressortir encore cette localisation de la sécrétion des cytolysines dans l'organisme, j'ai cru bon de faire une nouvelle expérience qui constituait la contre-partie de ma première, comme l'anastomose aortico-portale réalisée par Nolf constituait la contre-partie de sa fistule d'Eck. A cet effet après avoir supprimé la circulation **sous-diaphragmatique** par l'évidement total de l'abdomen, j'ai recherché ce qu'il adviendrait des propriétés cytolytiques, si l'on supprimait la circulation **sus-diaphragmatique.**

Il va sans dire qu'ici, l'on ne pouvait songer à entretenir une circulation naturelle. En effet, du moment ou l'on extirpe le poumon, il devient nécessaire de recourir à un dispositif artificiel pour produire l'hématose, et dans ces conditions, les fonctions cardiaques sont trop compromises pour qu'on puisse espérer les voir persister longtemps.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aussi ai-je eu recours à une circulation artificielle au moyen de l'appareil décrit plus haut.

Cette circulation doit se faire avec du sang défibriné, car on ne pourrait empêcher la coagulation du sang normal, du moment où on introduit dans le champ circulatoire, des pièces métalliques, tubes de verre etc.

Et d'autre part, l'emploi de substances anticoagulantes telles l'hirudine, les précipitants de sels de chaux, est absolument contre-indiqué à raison des perturbations que ces produits pourraient amener dans les propriétés hémolytiques.

Le sang refoulé par la pompe arrive à l'aorte thoracique que l'on a désinsérée à son extrêmité cardiaque pour y pouvoir loger une canule. Une autre canule est logée dans la veine cave inférieure, un peu audessous de son embouchure cardiaque. La pression nécessaire est assez considérable: 10 cm de mercure; et il n'est pas mauvais de placer autour de l'abdomen une sangle inextensible pour empêcher la distension des anses intestinales consécutive à la paralysie du grand splanchnique.

Il importe aussi de faire une hématose énergique, la consommation d'oxygène étant intense; et de réchauffer constamment le cadavre de l'animal.

Voici les résultats que m'a donnés une expérience faite dans ces conditions:

Un lapin de 3 kg 5 est saigné à blanc. Son sang est mélangé après défibrination, à celui d'un autre lapin de même poids, de façon à former un volume total de 300 cm^3. Le thorax d'un de ces lapins ayant été ouvert largement, l'on place rapidement les canules et l'on fait passer par la circulation abdominale un courant de liquide de Locke bien oxygéné, de façon à balayer le sang contenu dans les organes abdominaux. Les 1ers portions qui reviennent par la veine cave sont du sang presque pur. On le défibrine et on l'ajoute à la réserve. Dès que le liquide revient presque incolore, on commence la circulation artificielle avec le sang défibriné.

Une partie de ce sang a été conservée telle quelle. Nous l'appellerons sang témoin. Quand la circulation artificielle est en train, l'on pratique toutes les 15 minutes, des prises à la canule du vaisseau efférent. Ces prises comme dans toutes les expériences ultérieures, seront dénommées Sérum 15, Sérum 30, Sérum 45 etc., le chiffre qui accompagne le mot sérum indiquant en minutes, le temps qui s'est écoulé entre le début de la circulation artificielle et le moment du prélèvement.

Voici les résultats du dosage:

	P. sensib.	P. alex.		P. sensib.	P. alex.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum 105	0,98	1,02
„ 15	0,83	0,81	„ 120	0,95	1,00
„ 30	1,04	1,00	„ 135	0,94	0,98
„ 45	1,02	1,05	„ 150	0,92	0,98
„ 60	1,02	1,03	„ 165	0,92	0,97
„ 75	0,98	1,03	„ 180	0,90	0,97
„ 90	0,96	1,02			

L'examen de ce tableau nous montre d'une façon indiscutable la persistance presque complète du p. sensibilisateur et surtout du p. alexique jusqu'à la fin de l'expérience. Ce résultat est d'autant plus remarquable, qu'ici en raison du caractère artificiel de la circulation et de l'altération du sang, résultant de la défibrination, les conditions étaient en somme infiniment plus mauvaises que chez l'animal vivant auquel on a extirpé le foie. Ainsi les propriétés hémolytiques, qui ne mettent pas plus de $^3/_4$ d'h. à disparaître quand on réduit la circulation à la portion sus-diaphragmatique, persistent intégralement, 3 heures durant, dans une circulation limitée à la portion sous-diaphragmatique, malgré des imperfections d'ordre expérimental qui dans ce dernier cas, créent des conditions de survie infinement plus précaires, pour les cellules chargées de produire l'alexine et les ambocepteurs naturels.

La conclusion essentielle qui se dégage de ces deux faits opposés mis en relief par mes expériences: d'une part, disparition prompte des cytolysines naturelles quand les organes abdominaux font défaut, d'autre part maintien intégral de ces propriétés quand la circulation est réduite à ces organes, cette conclusion, **c'est que, si la sécrétion**

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

de l'alexine et des ambocepteurs naturels est localisée quelque part dans l'organisme, ce ne peut être que dans l'abdomen. Les expériences de Nolf nous permettraient même, semble-t-il, d'affirmer que cette localisation est hépatique. Mais laissant là cette con-clusion plus précise mais plus discutable aussi, à cause des objections, dont l'expérience de la fistule d'Eck est passible, si nous nous en tenons simplement à l'origine abdominale, nous devons reconnaître qu'ainsi le problème du lieu d'origine de ces substances, se trouve singulièrement restreint, et sa solution grandement facilitée. En effet les organes abdominaux parmi lesquels nous devons chercher ne sont pas bien nombreux. Car si l'on exclut le rein, qui ne paraît pas renfermer d'autres éléments histologiques que ceux auxquels est dévolue la sécrétion urinaire, et ne semble guère pouvoir jouer un rôle dans la production des cytolysines, il nous reste l'intestin, la rate, le pancréas et le foie.

Nous pouvons même exclure immédiatement la rate, car Mlle Fassin a pu constater que la splénectomie même totale n'amenait aucune chute durable du p. alexique, et répétant ses expériences, j'en suis arrivé à la même conclusion en ce qui concerne le pouvoir sensibilisateur.

Une remarque analogue s'impose en ce qui concerne le pancréas: Sweet (33) ayant dépancréatisé des chiens, n'obtint jamais qu'une réduction plutôt modérée du p. alexique, et en tous cas, cette réduction ètait si tardive qu'il faut vraisemblablement la mettre au compte de la cachexie glycémique: Cette diminution ne se serait bien certainement pas fait attendre des jours durant, si le pancréas jouait un rôle causal dans la production de l'alexine. Car d'une part tout nous fait croire que l'alexine est une substance qui doit être régénérée constamment et très rapidement, parce qu'elle est très promptement détruite dans l'organisme. Et d'un autre côté, il n'est guère vraisemblable qu'un organe aussi hautement différencié que le pancréas, puisse admettre de suppléance fonctionnelle même momentanée.

Que penser d'une origine intestinale du complément? Cette origine pouvait paraître vraisemblable à l'époque ou beaucoup de physiologistes de renom, entre autres, Lukgianow, Bohr, Dastre etc. admettaient comme probable, l'origine intestinale du fibrinogène. L'on sait en effet depuis les expériences de Nolf, qu'il y a lien étroit entre les propriétés de cette substance et celles de l'alexine et qu'une origine commune des deux éléments est très probable.

Or le fibrinogène est d'origine hépatique, comme l'a démontré Nolf.

Outre plusieurs autres arguments très sérieux, tirés de l'étude de la coagulation, et que je n'exposerai pas ici, faute de place, Nolf a donc de nombreuses raisons à faire valoir en faven de son hypothèse de l'origine hépatique du complément.

Aussi, sans délaisser totalement l'expérimentation pour les autres organes, après avoir échoué dans mes expériences sur les leucocytes, je me suis tout particulièrement attaché à rechercher s'il n'y avait pas de conditions physiologiques, dans lesquelles on pourrait réaliser une hypersécrétion d'alexine et de sensibilisatrices normales par des foies **isolés**, ce qui constituerait la démonstration la plus indiscutable de l'origine hépatique de ces substances- à condition toutefois que cette hypersécrétion fût assez forte pour que l'on ne pût pas attribuer l'enrichissement du sang en alexine et sensibilisatrices, à un abandon de celles-ci par un organe qui les aurait fixées temporairement, sans les avoir produites.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:43 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mes premières expériences consistèrent en circulations artificielles au moyen de sang défibriné pur ou dilué, sans addition d'extraits organiques.

Puis je me décidai à ajouter dorénavant au sang employé une des substances que nous avons reconnues aptes à augmenter la sécrétion de l'alexine. Les essais sur les peptones n'étant pas encore terminés il n'en sera pas question ici. Quant aux produits iodés, je n'en dirai rien non plus, les résultats qu'ils m'ont donnés, ayant été constamment négatifs. Je n'en escomptais d'ailleurs pas grand chose, mes recherches antérieures m'ayant montré que l'action de ces substances sur les cytolysines plasmatiques était conditionnée par la présence du corps thyroïde, ce dont il ne pouvait être question dans des expériences sur des foies isolés.

Je ne parlerai donc ici que des essais fait avec les produits thyroïdiens.

A ce propos, je crois devoir réfuter ici une objection que suscite tout naturellement, la lecture de la 1re partie de mon travail: C'est que l'augmentation de l'alexine et des ambocepteurs, ainsi que je l'ai montré, n'est, quoi qu'en dise Mlle Fassin, en général pas immédiate, mais est précédée souvent d'une diminution, qui, étant donné la durée relativement courte des expériences de circulation artificielle, pourrait bien être le seul phénomène observable au cours de celles-ci.

Mais en réalité, la phase négative n'est pas tellement constante, et les expériences que j'ai faites à ce sujet, m'ont montré, qu'elle l'était d'autant moins que l'on employait, des produits thyroïdiens plus physiologiques, mieux appropriés à l'animal utilisé, et qu'elle manquait très fréquemment, si les extraits thyroïdiens provenaient d'un animal de même espèce.

Or, dans ces expériences de circulation artificielle, nous nous trouvons dans des conditions idéales pour réaliser ce désideratum, car devant tout de même sacrifier l'animal, rien ne nous empêche de commencer la vivisection par une thyroidectomie, et de faire préparer l'extrait glandulaire par un aide, tandis que l'éxpérimentateur achève rapidement l'opération.

J'ai dit „rapidement", car les organes épithéliaux et le foie surtout, ayant au point de vue de la nutrition, et surtout de l'oxygène, des exigences extrêmes, il importe de franchir très vite, de faire durer le moins longtemps possible, la période très critique que constitue pour leurs cellules, le moment où l'on rompt le connexions vasculaires. Car si l'on attend trop, les cellules à demi asphyxiées, présentent pendant la majeure partie de l'expérience, une inertie fonctionelle complète, ou même pis que cela, car nous verrons que dans des conditions où le tissu hépatique souffre considérablement, la sécrétion de l'alexine et de anticorps peut être masquée par une fonction tout-à-fait antagoniste, et les résultats de la circulation artificielle devenir absolument déconcertants.

La marche à suivre dans la préparation de l'expérience peut donc être formulée comme suit:

1° Thyroïdectomie. 2° Pendant qu'un aide prépare l'extrait thyroïdien, prélèvement du sang à la carotide. 3° Tandis que le même aide défibrine le sang, ouverture du thorax et de l'abdomen. 4° Placement des canules dans la veine cave inférieure (portion intrathoracique) et dans la veine porte. 5° Irrigation du tissu hépatique au moyen d'un courant de liquide de Locke bien oxygéné. 6° Pendant ce lavage, isolement et extirpation du paquet intestinal.

Pour cette dernière opération, je procède comme suit: Une grande pince à clamps, incurvée sur le plat, à mors longs de 10 cm environ, s'il s'âgit de travailler sur un chien, saisit le petit épiploon à ras de la veine porte, l'extrêmité de la pince venant longer la branche de division gauche de la veine porte. Une deuxième pince est introduite à peu près transversalement, de gauche à droite, entre le foie et la paroi abdominale postérieure, elle

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

saisit le cardia aussi haut que possible et avec lui, les ligaments postérieurs de l'estomac, de façon que l'extrêmité de ses mors rejoigne ceux de l'autre pince. Dans ces conditions, le foie est complètement isolé de ses attaches intestinales, spléniques et gastriques, et en sectionnant le long du bord gauche de la première pince et le long du bord inférieur de la 2e, on détache l'intestin, l'estomac et la rate.

L'hémostase ainsi réalisée est rapide d'exécution, et sûre de résultats, les deux pinces obturant fatalement toutes les branches de division de la veine porte.

On place ensuite une 3e pince, courbe aussi de préférence sur la veine cave abdominale, dans sa portion sus-rénale. La circulation hépatique est ainsi isolée, si ce n'est que par la veine azygos, un peu de sang peut refluer vers la veine cave supérieure. Pour éviter cet inconvénient notable surtout chez le lapin, il suffit de placer une 4e pince sur tous les tissus du médiastin postérieur, juste audessus de la canule de la veine cave.

L'opération est ainsi terminée; l'on interromp le lavage du foie pour raccorder immédiatement l'organe à l'appareil à circulation artificielle.

Le 1er courant de liquide ne fait guère que distendre le tissu hépatique. Aussi ne revient-il d'abord presque rien par la veine cave. Peu à peu le tissu hépatique abandonne sa teinte jaune terne pour une coloration rouge vif. Quand le liquide commence à s'écouler par la canule efférente, c'est tout d'abord de l'eau physiologique presque pure. Puis viennent les premières portions de sang. Elles montrent une teinte veineuse très accentuée, preuve de l'état de souffrance de l'organe par suite de la stagnation momentanée de liquide dans son intérieur. Quand ce sang paraît avoir chassé tout le liquide physiologique, l'on fait un premier prélèvement, et c'est à partir d'alors seulement qu'il faut raccorder le tube efférent à l'appareil à hématose, tout le liquide écoulé antérieurement devant être jeté parce que trop dilué.

Dès lors, la circulation artificielle peut continuer sans arrêt jusqu'à la fin de l'opération, tout le travail de l'expérimentateur consistant à faire un prelèvement de sang de 10 en 10 minutes ou de 5 en 5 minutes. Ce sang est oxygéné par agitation au contact de l'air, puis centrifugé, et le sérum surnageant utilisé pour les hémolyses comme sérum sensibilisateur ou alexique.

Quelles sont les modifications que du sang defibriné subit ainsi en traversant le foie? C'est ce que vont nous montrer quelques protocoles d'expériences:

I. Circulations artificielles avec du sang défibriné sans produits thyroïdiens.

A. Cobaye I: Après saignée et préparation du foie, celui-ci est soumis pendant 2 heures à l'irrigation continue au moyen d'un mélange de 2 parties de liquide de Locke et d'un partie de sang défibriné. L'expérience a été faite dans de conditions assez précaires. Une déchirure d'un vaisseau épiploique, tributaire de la veine porte, a contraint d'arrêter la circulation pendant deux minutes, entre la prise 70 et 80.

Comme dans toute les expériences qui vont suivre le sérum dit sérum T provient d'un échantillon de sang prélevé avant le début de la circulation, n'ayant donc pas passé dans le tissu hépatique.

Résultats des dosages pour le p. alexique.

Sérum T	1,00	Sérum 50	1,12	Sérum 90	1,08
„ 10	0,65	„ 60	1,15	„ 100	1,04
„ 20	0,95	„ 70	1,15	„ 110	1,00
„ 30	1,10	„ 80	0,92	„ 120	0,94
„ 40	1,10				

Cobaye II: Mêmes préparatifs si ce n'est que le liquide employé est beaucoup plus concentré, contenant environ 65 % de sang défibriné. D'autre part, la marche de l'expérience a été infiniment meilleure, pas d'accrocs d'aucune sorte. L'hématose s'est faite constamment à la perfection. Dosage du pouvoir alexique:

Sérum T	1,00	Sérum 40	0,96	Sérum 90	1,16
„ 5	0,52	„ 50	1,05	„ 100	1,12
„ 10	0,64	„ 60	1,14	„ 110	1,04
„ 15	0,67	„ 70	1,10	„ 120	0,92
„ 20	0,80	„ 80	1,22	„ 130	0,86
„ 30	0,93				

Cobayes III et IV: La préparation des vivisections ayant été la même pour les 2, je réunirai les résultats dans un tableau commun. Ceux de gauche correspondent au sérum du c. III, ceux de droite au sérum du c. IV. Le liquide employé contenait environ 70 % de sang défibriné. Les 2 expériences ont marché on ne peut mieux, la circulation fut pratiquée avec une intensité très grande.

Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Sérum T	1,00	1,00	Sérum 35	1,17	1,23	Sérum 110	0,84	0,87
„ 2	0,67	0,53	„ 40	1,23	1,27	„ 120	0,82	0,82
„ 5	0,96	0,87	„ 50	1,20	1,20	„ 130	0,80	0,78
„ 10	0,98	0,96	„ 60	1,16	1,18	„ 140	0,73	0 71
„ 15	1,05	1,08	„ 70	1,05	1,14	„ 150	0,74	0,70
„ 20	1,08	1,06	„ 80	1,00	1,03	„ 160	0,71	0,70
„ 25	1,08	1,15	„ 90	0,94	1,02	„ 170	0,62	0,68
„ 30	1,11	1,18	„ 100	0,87	0,92	„ 180	0,60	0,63

Dans les expériences ci-dessus, j'ai pour établir le pouvoir alexique, réalisé deux dilutions différentes de sérum, la 1re donnait avec le sérum T, une hémolyse $^1/_3$ complète, et la 2e une hémolyse 2 fois plus forte environ. Dans l'expérience suivante, j'ai opéré sur des quantités de sérum plus variables: Pour chaque prise du sérum, il fut procédé à 6 essais, la quantité de sérum croissant comme les nombres 2, 4, 8, 12, 16 et 20 de façon à avoir pour le sérum T tout au moins, toutes les transitions entre l'hémolyse nulle et l'hémolyse complète. L'on verra plus loin quelle est la raison d'être d'une recherche de ce genre.

Voici pour le pouvoir alexique, les résultats exprimés en divisions hémoglobinimètriques:

	Quantités de sérum							Quantités de sérum					
	2	4	8	12	16	20		2	4	8	12	16	20
Sérum T	8	15	24	35	40	44	Sérum 40	10	14	22	33	37	40
„ 2	3	6	10	16	18	21	„ 50	8	11,5	19	28	39	31
„ 5	4,5	8	12,5	19	23	26	„ 60	7	10	14,5	20	23	28
„ 10	6	11	18	30	32	35	„ 70	6,5	8,5	11	13	15	18
„ 15	8	13	21	32	83	41	„ 80	5	6,5	8	9	11	12,5
„ 20	10	15	24	35	39	42	„ 90	4	4,5	5,5	6	7	8,5
„ 30	11	16	25	35	38	41	„ 100	3,5	4	5	3,5	6	6

Lapins I et II: Préparés comme les cobayes précédents. Le liquide employé pour la circulation hépatique est du sang de lapin non défibriné. La circulation a été plus intense et l'hématose meilleure pour le foie du lapin I que pour celui du lapin II.

Voici les résultats obtenus pour le pouvoir hémolytique global.

Lapin I.

	P. H. G.	P. A.		P. H. G.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum 50	1,15	0,98
„ 2	0,42	0,62	„ 60	1,12	0,91
„ 5	0,48	0,73	„ 70	1,00	0,90
„ 10	0,74	0,95	„ 80	0,97	0,85
„ 15	0,97	0,98	„ 90	0,98	0,82
„ 20	1,00	1,03	„ 100	0,98	0,77
„ 30	1,04	1,02	„ 110	0,85	0,73
„ 40	1,04	1,00			

Lapin II: En raison des nombreuses dilutions que j'ai établies pour le dosage de l'hémolysine, je donnerai sans les réduire à l'unité, les résultats fournis par le colorimètre:

	2	4	6	8	10	12	14	16		2	4	6	8	10	12	14	16
Sérum T	18	37	54	54	54	54			Sérum 50	19	32	48	46	43	41	38	35
„ 2	8	17	26	37	49	54	54	53,5	„ 60	19	30	43	45	42	39	35	34
„ 5	15	32	49	52	54	54	50	47	„ 80	17	29,5	40	40	37			
„ 10	17	33,5	49	51	54	54	51	48	„ 70	16,5	27	35	38	42	40	37	
„ 15	18	34	52	51	49	47	43	40	„ 90	15	14	34,5	36,5	42	42	40	
„ 20	19	32	49	48	45	40	40	38	„ 100	14	13	33	36	38,5	39	32	
„ 30	19	32,5	50	45	46				„ 110	13,5	11,5	30	32	35	34	34	
„ 40	19,5	33	48	45	45	44	40	37									

L'hémolyse complète correspondait au no. 54 de l'hémoglobinimètre.

Expériences chez le chien: J'en rapporterai 3, l'une faite avec du sang bien oxygéné, la 2e avec une hématose moins bonne. Dans la 3e enfin, l'hématose laissait à désirer en même temps que la circulation qui était peu active. Ci-dessous les résultats:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Chien I			Chien II			Chien III		
	P. S.	P. A.		P. S.	P. A.		P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum T	1,00	1,00	Sérum T	1,00	1,00
„ 2	0,37	0,51	„ 2	0,22	0,71	„ 2	indosable	indosable
„ 5	0,54	0,58	„ 5	0,50	0,69	„ 5	0,15	0,21
„ 10	0,60	0.64	„ 10	0,58	0,86	„ 10	0,23	0,34
„ 15	0,71	0.79	„ 15	0,77	0,78	„ 15	0,34	0,53
„ 20	0,89	0.85	„ 20	0,71	0,75	„ 20	0,64	0,72
„ 35	0.86	0,98	„ 25	0,64	0,71	„ 25	0,81	0,67
„ 40	0,81	0,87	„ 30	0,55	0,65	„ 30	0,58	0,46
„ 45	0.80	0,83	„ 45	0,53	0,54	„ 40	0,50	0,35
„ 50	0.86	0,86	„ 50	0,49	0,56	„ 50	0,29	0,26
„ 55	0,83	0,82	„ 60	0,52	0,51	„ 60	0,17	0,25
„ 60	0,81	0,69	„ 70	0.38	0,48	„ 75	0,11	0,23
„ 65	0,72	0,81	„ 80	0,34	0,42	„ 90	0,08	0,14
„ 70	0,64	0,76	„ 90	0,37	0,33			
„ 75	0,67	0,75	„ 100	0,20	0,35			
„ 80	0,61	0,60						
„ 85	0,56	0,62						
„ 90	0,54	0,60						
„ 95	0,53	0,63						
„ 100	0,57	0,68						
„ 105	0,41	0,56						

Que conclure de ces expériences?

1) Comme le montrent les chiffres ci-dessus, le 1er effet qui se produise, est une chute intense du p. alexique et du pouvoir sensibilisateur. Elle se montre tout au début de la circulation artificielle et c'est le phénomène le plus constant. Il semble n'avoir fait défaut dans aucune expérience. Sa constance n'a d'égale que sa promptitude à se produire, car on le constate déjà nettement deux minutes après le début de la circulation artificielle, chez le chien, comme chez le lapin et le cobaye.

2) Immédiatement après cette chute il se produit un relèvement marqué du p. alexique et du pouvoir sensibilisateur et peu à peu il revient à une valeur peu éloignée de la normale. A partir de ce moment, le pouvoir alexique et sensibilisateur se maintiennent constants durant quelques temps et ce n'est guère que vers la fin des expériences, alors que la vitalité de l'organe est déjà très compromise, qu'on les voit fléchir, comme s'il y avait une fixation agonique de ces produits par la cellule.

Cette fixation parait d'autant plus précoce et plus accentuée que les conditions de l'expérience sont moins favorables. Ainsi elle est particulièrement marquée pour le chien III chez lequel, ni l'hématose du sang, ni la circulation n'étaient suffisamment intensives.

3° Si nous examinons les résultats des expériences dans lesquelles il a été fait de nombreuses dilutions de sérum, nous pourrons constater que pour les échantillons, recueillis vers la fin de l'opération, l'effet hémolytique croit moins vite avec la quantité de sérum ajoutée aux hématies, que pour le sérum témoin. Il semble en somme que ces doses croissantes de sérum apportent au mélange un élément anormal qui inhibe l'hémolyse, quand la quantité de sérum ajoutée devient trop forte. Nous verrons plus loin, à propos des circulations artificielles avec les produits thyroïdiens, que ce phénomène est de toute première importance.

4° Peut-on de ces expériences, conclure à une augmentation possible de l'alexine et des anticorps naturels par les circulations intrahépatiques?

Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Il ne semble pas que ce puisse être le cas chez le chien, les 3 expériences citées montrent au contraire une déchéance progressive du pouvoir hémolytique à partir du moment où s'est produit le relèvement consécutif à la phase négative du début. Et ce relèvement qui constitue le point culminant de la courbe, semble n'atteindre jamais la valeur des p. alexique et sensibilisateur primitifs.

Au contraire, chez le lapin et chez le cobaye, il semble bien que le relèvement consécutif à la phase négative puisse dépasser la valeur normale des pouvoirs alexique et sensibilisateur.

Cependant le phénomène n'est pas assez marqué pour que l'on puisse exclure absolument la possibilité d'un abandon au sang circulant, d'une certaine quantité de cytolysine fixée préalablement par le tissu hépatique, sans que ce dernier en fût producteur.

Ainsi donc, quand l'on se sert pour les circulations intrahépatiques, de sang pur, défibriné, sans addition d'aucune autre substance, la démonstration de l'origine hépatique reste tout au moins, douteuse et incertaine.

Voyons maintenaut, s'il en est encore de même quand l'on ajoute au sang, des extraits thyroïdiens. Ce sera la dernière partie de ce travail.

II. Circulations artificielles avec du sang défibriné additionné de produits thyroïdiens.

Au point de vue technique, ces expériences ne diffèrent des précédents que par l'addition d'extraits thyroïdiens au sang. Ces extraits, comme il a été dit, étaient préparés fraîchement au moyen du corps thyroïde de l'animal. Cependant pour le lapin, en égard à la difficulté de découvrir son corps thyroïde, j'ai eu souvent recours à des extraits thyroïdiens de cobaye.

Dans certaines expériences, j'ai employé des extraits mi-partie frais, mi-partie bouillis, afin de vérifier l'assertion de Marbé que ces produits thyroïdiens sont plus actifs que les autres:

L'addition des produits thyroïdiens fut faite tantôt dès le commencement de l'expérience avant que la circulation artificielle n'eût débuté, tantôt au cours de celle-ci.

1° Expériences chez le cobaye:

A. Addition immédiate de l'extrait thyroïdien.

Ce fut le cas pour les circulations artificielles avec les foies des cobayes X et XI. Dans ces expériences, on s'efforça de réaliser l'hématose la plus parfaite possible. Cidessous en degrès hémoglobinimétriques. les résultats des dosages pour le pouvoir alexique.

Quantités de sérum		2	4	6	8	10	12	14	16
Sérum	T	6	9	19	31	38	46	50	50
„	5	0	2	7	15	21	25	35	8
„	10	5	7	14	23	17	26,5	21	10
„	15	7	13	24	31	25	13	5	4
„	20	9,5	18	29	33	27	13	7	5
„	30	17	26	31	33	30	25	20	16
„	40	14	23	30	28	24	17	17	7
„	50	12	16	19	21,5	21	17,5	13	9
„	60	10	12	15	15	13	11,5	8	5
„	75	8,5	11	13	13,5	11,5	10	8,5	6
„	90	6	10,5	12	13	12	10	7,5	5
„	105	5	6,5	7,5	7	7	6	5,5	3,5
„	120	3,5	4	3,5	3	2	indosable		
„	135	3	4	3,5	3	2,5		„	

Quantités de sérum		2	4	6	8	10	12	14	16
Sérum	T	15	22	31	29	45	50	54	57
„	5	9	13	18	17	17	16	9	8
„	10	13,5	18	22	27	32	35	35	29
„	15	17	22	26	29	30	29	27	23
„	20	22	24	26	29	29	27	26	21
„	30	24	27	34	37	39	35	29	18
„	40	15	20	23,5	23	20	13	7	5
„	50	15,5	18	22	21	22	20,5	16	12
„	60	12	14,5	19	20	16,5	11,5	9	8
„	75	11	12	12,5	11	9	5	6	4,5
„	90	9,5	11	13	12	11,5	9	8,5	7
„	105	6	7	2,5	6,5	4	4	3,5	3
„	120	5	5	3,2					

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Cobayes XII et XIII: Comme ci-dessus, mais hématose moins bonne. Ci-dessous les résultats du dosage pour le pouvoir alexique. Ces résultats ont été obtenus avec une quantité de sérum telle que pour l'échantillon Témoin, elle donnait une hémolyse de 25 %.

	C. XII	C. XIII		C. XII	C. XIII		C. XII	C. XIII
Sérum T	1,00	1,00	Sérum 40	1,24	1,60	Sérum 110	0,52	0,29
„ 2	0,80	0,71	„ 50	1,32	1,28	„ 120	0,31	0,24
„ 5	0,63	0,76	„ 60	1,28	1,20	„ 130	0,30	0,24
„ 10	0,74	0,62	„ 70	1,13	0,95	„ 140	0,30	0,22
„ 15	0,76	0,89	„ 80	0,92	0,83	„ 150	0,27	0,19
„ 20	1,15	1,64	„ 90	0,75	0,62	„		
„ 30	1,06	1,35	„ 100	0,60	0,46	„		

B. Addition de l'extrait thyroïdien au cours de la circulation artificielle.

Dans ces expériences l'extrait thyroïdien au lieu d être ajouté d'emblée, le fut seulement alors que la circulation artificielle était déjà en train depuis une quinzaine de minutes. L'on réalisa ici les mêmes variétés expérimentales que pour les expériences précédentes: C'est-à-dire que pour les cobayes XX et XXI, l'on s'efforça de réaliser les conditions les plus favorables à un bon fonctionnement des cellules hépatiques, hématose énergique, circulation très active, ininterrompue jusqu'à la fin de l'expérience. Pour les cobayes XXII et XXIII, les conditions furent à dessein moins favorables, plus propres à provoquer un état de souffrance des cellules hépatiques. Les résultats sont donnés dans les graphiques ci-contre.

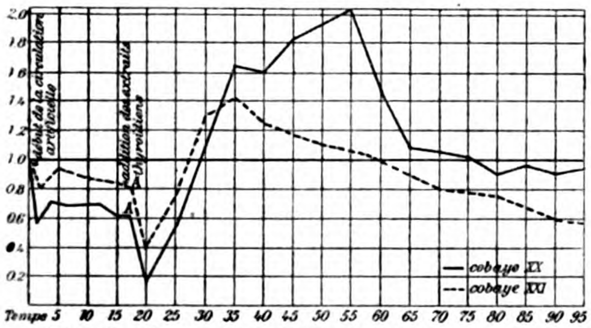


Fig. 5. Les points *A* représentent le p. alexique du liquide immédiatement après l'addition de l'extrait organique, avant que ce mélange n'ait pu circuler dans le foie.

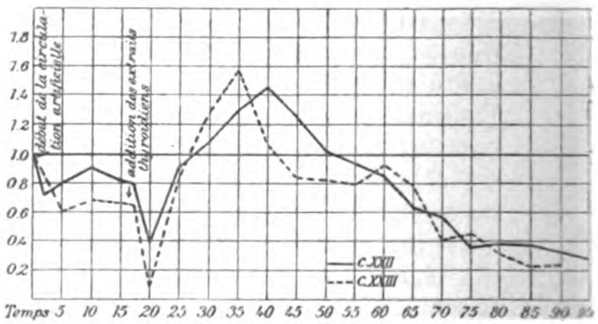


Fig. 6.

2° Expériences chez le lapin:

A. Addition immédiate d'extraits thyroïdiens.

Les extraits ayant été ajoutés d'emblée au sang défibriné, dilué ou non, l'on pratique les circulations artificielles dans les conditions indiquées précédemment, soit en

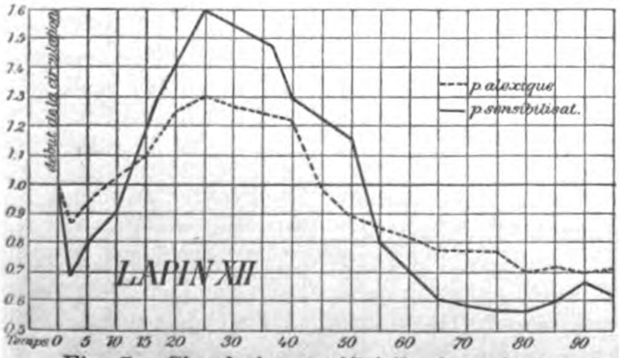


Fig. 7. Circulation artificielle dans le foie du lapin XII, d'un mélange de sang de lapin défibriné et d'extraits thyroïdiens de cobaye.

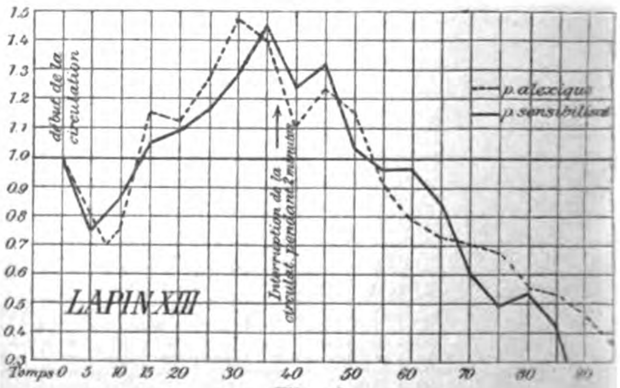


Fig. 8.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mettant toutes choses au mieux, de façon à favoriser le plus possible, le fonctionnement des cellules hépatiques (lapin XII), soit en restreignant l'hématose ou l'activité de la circulation (lapin XIII).

Le sérum de lapin abondamment pourvu de sensibilisatrices naturelles, nous permit de faire, non plus un simple dosage de l'alexine comme chez le cobaye, mais encore une évaluation du pouvoir sensibilisateur.

Ci-contre deux graphiques relatifs à ces expériences.

B. Addition d'extraits thyroïdiens au cours de la circulation artificielle.

Mêmes variétés expérimentales que dans le 1er cas: Chez le lapin XV, conditions d'hématose et de circulation absolument parfaites. Chez le lapin XIX, l'on interrompit de temps en temps la circulation, de façon à provoquer des stases momentanées dans l'organe.

Résultats pour le lapin XV.

	P. S.	P. A.		P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum 40	1,85	1,02
„ 2	0,88	0,96	„ 50	1,82	1,35
„ 5	0,95	0,90	„ 60	1,67	1,52
„ 10	0,93	0,92	„ 70	1,71	1,46
„ 15	0,90	0,87	„ 80	1,54	1,41
Addition d'extraits			„ 90	1,59	1,69
Sérum A	0,88	0,84	„ 100	1,32	1,44
„ 20	0,63	0,76	„ 110	1,11	1,13
„ 25	1,19	0,88	„ 125	0,97	1,05
„ 30	1,36	0,91		0,80	0,86

Les résultats pour le lapin XIX, se trouvent consignés dans le graphique ci-contre.

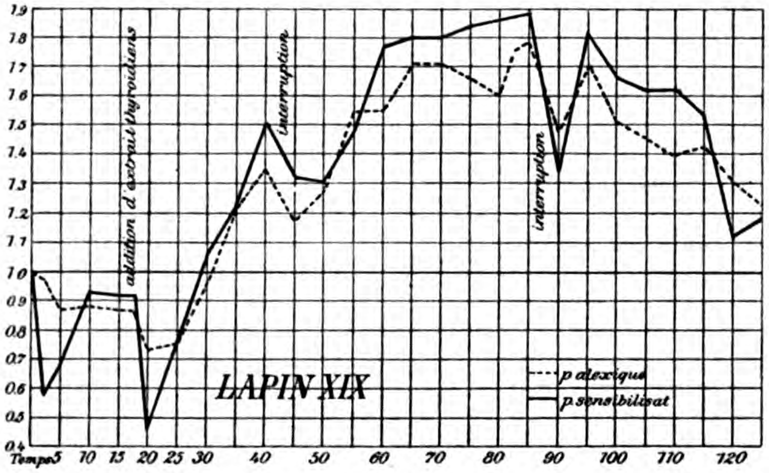


Fig. 9.

Circulation artificielle dans le foie du lapin XIX, d'un mélange de sang défibriné et d'extrait thyroïdien, celui-ci étant ajouté 17 minutes après le début de la circulation. Interruption de la circulation durant 2 minutes, 1° entre les prises de sérum 40 et 45, 2° entre les prises 85—90.

3° Expériences chez le chien:

A. Addition immédiate d'extraits thyroidiens.

Ce fut le cas chez les chiens IV et VIII. Pour le 1er l'on réalise les conditions de réussite les plus parfaites possibles, pour le 2d ces conditions furent moins bonnes: hématose et circulation moins actives.

Voici les résultats de dosage:

Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Chien IV:

	P. S.	P. A.		P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum 35	1,26	1,15
„ 2	0,85	0,92	„ 40	1,19	1,04
„ 5	0,77	0,78	„ 50	1,23	1,06
„ 10	0,54	0,60	„ 60	1,06	0,83
„ 15	0,63	0,73	„ 70	0,83	0,71
„ 20	1,21	1,10	„ 80	0,86	0,78
„ 25	1,62	1,22	„ 90	0,14	0,78
„ 30	1,32	1,22	„ 100	0,77	0,82

Chien VIII:

	P. S.	P. A.		P. S.	P. A.
Sérum T	1,00	1,00	Sérum 45	1,36	1,00
„ 2	0,68	0,83	„ 50	0.91	1,04
„ 5	0.41	0,61	„ 60	1,03	1,04
„ 10	0,63	0,84	„ 70	0,95	0,93
„ 15	0,82	1,09	„ 80	0,98	1,04
„ 20	1,35	1,20	„ 90	0,94	0,88
„ 25	1,38	1,32	„ 100	0,97	0.79
„ 30	1,33	1,41	„ 110	0,68	0,72
„ 35	1,47	1,38	„ 120	0,56	0,67
„ 40	1,42	1,33			

B. Extraits thyroïdiens additionnés après coup:

Cette addition fut faite vers la 18e minute dans les 2 expériences que nous allons rapporter: Pour le chien V, l'on réalisa à dessein des conditions d'hématose et de circulation meilleures que pour le chien IX. Les résultats des dosages ne se rapportent qu'au pouvoir hémolytique global. Ils sont consignés dans le graphique ci-contre.

Fig. 10.

Circulation artificielle d'un mélange de sang défibriné et d'extrait thyroïdien dans deux foies de chien. L'extrait a été ajouté à la 17e minute dans les deux cas et les valeurs marquées *A* montrent le pouvoir hémolyt. global du mélange, pris immédiatement après cette addition.

Je reproduirai enfin les résultats de quelques autres expériences qui diffèrent des précédentes par quelques. détails d'ordre technique.

a) Circulation artificielle dans le foie d'un chien normal (chien XVIII) de 12 kg. Addition immédiate de l'extrait thyroïdien.

Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Le liquide employé est formé par le sang prélevé à la carotide + du sang hépatique (recueilli par section de la veine cave supérieure, + de l'extrait thyroïdien chauffé. Les résultats sont évalués en unités colorimétriques, ils concernent le pouvoir hémolytique global.

	Quantité de sérum					Quantité de sérum			
	2	4	6	8		2	4	6	8
Sérum T	2,2	3,5	5,0	10,0	Sérum 50	4,1	5,6	7,3(?)	6,7
„ 2	0,8	1,2	3,7	5,5	„ 60	3,6	5.0	7,0(?)	6,2
„ 6	2,5	3,5	6,0	11,5	„ 72	2,4	3,9	5.1	6,0
„ 10	3,7	4,3	5,4	5,2	„ 85	2,1	3,5	4,8	5,5
„ 15	4,2	6,9	7,3	6,5	„ 140	1,3	3,0	4,5	5,0
„ 20	5,8	7,5	7,5	6,8	„ 180	1,2	2.5	4,1	4,4
„ 27	6,1	7.5	7,8	6,0	„ 205	1,0	2,3	3,7	4,2
„ 37	4,3	5,8	6,2	6,3					

b) Circulation artificielle dans le foie d'un chien (chien XVIII) de 8 kg. L'expérience s'est faite dans de conditions très favorables. L'extrait employé avait été préparé avec un corps thyroïde de cobaye. Cet extrait a été ajouté d'emblée au sang.

Les dosages ont porté sur le p. hémolytique global:

	Quantité de sérum					Quantité de sérum			
	2	4	8	16		2	4	8	16
Sérum T	2,5	3,5	6,8	11,5	Sérum 85	3	3.5	5	7,5
„ 5	3	6,5	9,5	13,5	„ 97	2,5	3,5	4	6
„ 10	3	7	8	9,5	„ 110	$2^{1}/_{4}$	3,5	$4^{1}/_{4}$	6
„ 15	3	7,5	8	9,5	„ 127	$2^{1}/_{2}$	$3^{1}/_{2}$	4	5,5
„ 20	4	6,5	7,5	10	„ 145	2	3	$3^{3}/_{4}$	5
„ 27	3,5	7	8,5	11	„ 160	2	2,7	$3^{1}/_{2}$	$4^{3}/_{4}$
„ 32	2,5	5	6,5	9,5	„ 175		3	$3^{1}/_{2}$	4
„ 40	2,5	6,5	8	10	„ 190		$2^{1}/_{2}$	3	3,5
„ 50	3	6	7,5	10	„ 205			$2^{1}/_{2}$	3
„ 60	3	5	6,5	9,5	„ 240				
„ 72	2,5	4	5,5	8					

Lapin XVIII: Circulation artificielle faite dans des conditions médiocres. L'extrait thyroïdien a été ajouté à la 18e minute.

Dosage de l'alexine.

	Quantité de sérum				Quantité de sérum		
	2	4	8		2	4	8
Sérum T	8,6	13,2	19	Sérum 30	6,5	8,7	12
„ 2	3,1	5,8	11,5	„ 40	8,0	12,5	15
„ 5	6,5	10	16,7	„ 50	9.4	12,7	13,5
„ 10	6,5	10,5	15,5	„ 60	10,5	11,0	11,7
„ 15	7,0	13,0	19,2	„ 70	11,3	11,5	11,5
addition de l'extrait				„ 80	12,8	11,0	10,2
				„ 90	10,4	10,0	9,2
Sérum A	6,7	12,0	18,0	„ 110			
„ 20	2,5	6,4	8,5				

J'ai encore donné, en sus des expériences typiques les résultats de quelques autres essais qui, à raison des conditions particulières qui y furent réalisées, soit accidentellement, soit à dessein, n'auraient guère pu trouver place sous les rubriques préindiquées.

Nous avons ainsi un faisceau de faits et de résultats suffisamment serré et complet, pour pouvoir en tirer des conclusions bien nettes: Et la 1er de ces conclusions, la plus importante de toutes, c'est que dans des conditions bien déterminées, **du sang chargé d'extraits thyroïdiens frais**, circulant dans un foie **lavé,**

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

vraisemblablement incapable par conséquent de pouvoir libérer une quantité considérable d'alexine, dont il ne serait pas producteur, que ce sang, dis-je, **peut montrer un enrichissement incontestable et parfois très marqué en alexine et sensibilisatrices naturelles.**

Le fait est très net chez le cobaye, il n'est guère moins marqué chez le lapin, moins constant chez le chien.

Que faut-il pour que cet accroissement du pouvoir cytolytique se produise?

En examinant attentivement les protocoles d'expériences, j'ai constaté qu'il est fréquent dans les cas où l'on a réalisé à dessein des conditions d'hématose et de circulation idéales; où l'on a maltraité le tissu hépatique le moins possible; où la vivisection a été menée le plus rapidement qu'il se pouvait pour réduire le plus possible la période critique que constitue pour la cellule hépatique, la suppression de la circulation sanguine naturelle.

Dans les cas, au contraire, où les conditions sont moins bonnes, où, pour une raison accidentelle ou voulue, la circulation artificielle a langui ou a même subi des interruptions complètes, où l'hématose a été insuffisante, l'augmentation de l'alexine et de la sensibilisatrice ne se produit pas, et nous assistons à un acheminement progressif et parfois très précoce vers la disparition complète de l'alexine, vers la disparition plus rapide encore des ambocepteurs naturels, tandis que ces phénomènes sont très retardés ou manquent même complètement dans des conditions expérimentales plus favorables.

Et c'est peut être la difficulté de réaliser ces conditions idéales pour le foie de chien, qui plus volumineux, à des exigences plus grandes au point de vue nutrition et oxygène, c'est peut être dis-je, cette difficulté qui nous empêche d'obtenir avec lui d'aussi bons résultats qu'avec les foies de cobaye ou de lapin.

Mais de toute façon il reste incontestable, que tandis que la production de l'alexine par un foie isolé, irrigué au moyen de **sang pur défibriné,** reste pour le moins très **problématique,** au contraire, ce sang additionné d'extraits thyroïdiens, peut montrer après un passage prolongé dans le foie, un accroissement du pouvoir hémolytique pouvant aller du simple au double, qu'on ne peut donc véritablement expliquer que par une production d'hémolysine au niveau de la cellule hépatique.

Mais cette hémolysine est-elle bien identique à l'hémolysine naturelle, composée comme elle d'alexine et de sensibilisatrice naturelle? Ayant soumis ces sérums suractifs aux mêmes épreuves que j'ai déjà indiquées pour les sérums d'animaux hyperthyroïdés, je leur ai retrouvé constamment les mêmes propriétés qu'aux sérums normaux: Destructibilité intégrale de l'hémolysine par un chauffage à 56°, par une exposition à la lumière vive ou par une conservation prolongée; insolubilité totale de l'élément hémolytique dans l'alcool.

Il n'y a donc aucune raison, si l'on ne révoque en doute, tous les caractères qui définissent les alexines et sensibilisatrices naturelles, de ne pas leur assimiler l'hémolysine que nous voyons apparaître si abondamment au cours de ces circulations artificielles.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ces faits me paraissent apporter une confirmation extrêmement sérieuse de l'origine **hépatique** du complément et des anticorps naturels. Cette présomption deviendrait une certitude indiscutable, si les phénomènes sus-indiqués, de fréquents qu'ils sont, pouvaient devenir absolument constants.

Pourquoi n'en a-t-il pas toujours été ainsi au cours de nos expériences?

L'on peut d'abord incriminer la technique même des circulations artificielles. C'est qu'en effet, ce procédé, tout excellent qu'il soit pour déterminer la localisation d'une fonction physiologique, a toujours le grave inconvénient de créer pour les organes, des conditions d'existence très anormales et très précaires, ou qui peuvent du moins le devenir d'un moment à l'autre, sans que nous puissions toujours en prévoir la cause: Source d'insuccès tellement importante que le pourcentage élevé de résultats positifs réalisé dans mes expériences, me parait fournir à lui seul une preuve extrêmement sérieuse, sinon décisive de l'origine hépatique du complément et des ambocepteurs naturels.

A côté des erreurs provenant des imperfections d'ordre technique, il y a des causes d'insuccès **apparent**, qui tiennent à la nature même des réactions hépatiques sous l'influence des extraits thyroïdiens.

En effet la considération attentive des résultats expérimentaux que j'ai obtenus, m'a conduit à supposer que la sécrétion des anticorps et de l'alexine ne devait pas être la seule réaction possible des cellules du foie, à cette excitation, et qu'il pouvait, qu'il devait même souvent se produire simultanément à cette sécrétion, un phénomène, qui, antagoniste en bien des points, du premier, avait pour résultat de le masquer complètement. **Je veux dire que le foie, capable de sécréter l'hémolysine, paraît apte aussi à produire une antihémolysine.**

Examinons en effet, les phénomènes qui se passent au cours de ces expériences. Et tout d'abord, que penser de cette chute intense du p. hémolytique, tout au début de la circulation artificielle, alors que le foie doit se trouver dans un état de souffrance extréme par suite de la stagnation à son intérieur d'un liquide peu oxygéné; et de la réédition de ces chutes chaque fois que les mêmes conditions défavorables se reproduisent pour le tissu hépatique? Est-il vraisemblable qu'une diminution aussi brusque puisse tenir à une fixation de l'hémolysine?

Il me paraît infiniment plus plausible d'admettre qu'à ce moment le tissu hépatique déverse dans la circulation, un élément capable de neutraliser l'hémolysine.

Ensuite, si nous examinons les résultats des expériences faites dans des conditions défavorables, tout particulièrement chez le cobaye, en comparant les chiffres obtenus à l'hémoglobinimètre pour des doses croissantes de ce sérum «asphyctique», nous constatons parfois ce résultat étrange d'un **renversement de l'effet hémolytique:** passé certaines limites, plus de sérum donne une hémolyse moins forte!!

Comment expliquer ce phénomène d'apparence si paradoxale?

Il ne s'agit évidemment pas de vouloir le mettre sur le compte d'un excès de sensibilisatrice, en l'assimilant au phénomène de Neisser-Wechsberg, car celui-ci suppose et implique la constance de la quantité d'alexine, et celle-ci ne peut être constante ici, puisque ne le sont pas les doses de sérum qui la contiennent.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Admettons, au contraire, l'existence dans le sérum, d'une substance antihémolytique, agissant, comme c'est le cas pour la plupart des antitoxines etc., proportionnellement à sa masse active. Comme l'alexine n'agit pas proportionnellement à sa masse disponible, mais qu'au contraire, ainsi que nous l'avons vu au 1er chapitre, l'effet alexique croît moins vite que la quantité d'alexine présente dans le sérum, si ces deux substances agissent isolément, je veux dire sans se combiner pour produire leurs effets antagonistes, et si nous augmentons leurs masses dans le même rapport, l'on conçoit que l'effet antihémolytique plus prompt à augmenter que l'effet alexique puisse finir par le rattraper, le dépasser même, et ainsi le renversement de l'effet hémolytique se produire quand on ajoute des doses trop copieuses d'un sérum qui renferme à la fois hémolysine et antihémolysine.

L'examen attentif des résultats expérimentaux donnés plus haut, nous montre que nous pouvons avoir toutes les transitions entre l'hémolyse normale, telle que nous la donnent dans l'immense majorité des cas, les sérums naturels ou vaccinaux, et le renversement typique de l'hémolyse.

Et tout d'abord, je n'ai jamais pu remarquer que ce dernier phénomène se soit produit avec des sérums témoins provenant du mélange d'extrait thyroïdien et de sang défibriné, **tant que ce mélange n'avait pas circulé dans le foie.** Ce fait nous prouve que la production de l'effet antihémolytique doit tenir à une modification du sérum, d'origine hépatique.

Si nous considérons maintenant les sérums prélevés au cours de la circulation artificielle, nous voyons que ce sont ceux de cobaye qui nous montrent le phénomène en question avec le plus de constance et de précocité. Le lapin parait moins convenir, l'inversion de l'effet hémolytique se montrant plus rarement chez lui; enfin, chez le chien, je ne l'ai constaté qu'une seule fois avec netteté. Aussi le chien ne convient-il que médiocrement pour ces recherches, et nous avons déjà vu qu'il n'était pas très propre à l'étude de la sécrétion alexique, celle-ci ne se manifestant jamais chez lui, avec la même intensité que chez le lapin ou le cobaye.

Quant à l'influence des diverses modalités expérimentales réalisées au cours de la circulation artificielle, voici ce que j'ai pu constater: Lorsque l'extrait thyroïdien est ajouté au sang, d'emblée, je veux dire **avant le début de l'opération,** l'on obtient chez le cobaye une production presque **instantanée** du phénomène, le renversement de l'effet hémolytique se remarquant déjà pour le sérum recueilli deux minutes après le début de la circulation. Et c'est aussi dans ces conditions qu'on l'obtient le plus aisément chez le lapin.

Vient-on, au contraire, à ajouter l'extrait, au cours de l'expérience, l'inversion semble se produire beaucoup plus tardivement; et à ce propos j'attire tout particulièrement l'attention sur le cas du lapin XVIII, car il nous fournit dans une même expérience toutes les variétés du phénomène de l'inversion: Au début, jusqu'à la 30e minute, hémolyse normale, le degré d'hémolyse croissant en même temps que la quantité de sérum ajoutée aux hématies. Puis à partir de ce moment, il semble que l'inhibition de l'hémolyse commence à se manifester: Des quantités croissantes de sérum ne donnent déjà plus une augmentation aussi marquée de l'hémolyse. Cette inhibition s'accentue de plus en plus, et par

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

un hasard expérimental des plus curieux, l'équilibre parfait se trouve réalisé pour le sérum 70. Ici l'on obtient exactement le même degré d'hémolyse pour des quantités de sérum croissant comme les nombres 1, 2, 4. Enfin à partir de ce moment, l'inversion se montre dans toute sa netteté, et pour les sérums 80 et 90 elle n'est absolument pas discutable.

Cette expérience est encore instructive à un autre point de vue: En attirant notre attention sur les formes discrètes du phénomène, elle nous apprend que nous ne devons pas être trop prompts à conclure à un résultat absolument négatif, quand les formes typiques décrites ci-dessus pour le cobaye, ne se trouvent pas réalisées. Ainsi chez le chien, on n'obtient presque jamais l'inversion typique c'est-à-dire une diminution de l'hémolyse d'autant plus forte que les doses de sérum ajoutées sont plus considérables. Mais n'y a-t-il pas pourtant une ébauche du phénomène? Voyons plus haut les résultats pour le chien XVIII. A première vue, rien ne révèle un renversement de l'effet hémolytique, mais en y regardant de plus près, l'on voit que peu à peu, il se produit nettement une inhibition de l'hémolyse avec les fortes doses de sérum. Cette constation j'ai pu la faire pour tous les foies de chien sur lesquels j'ai expérimenté. Elle nous prouve que le phénomène de l'inversion ne manque pas totalement chez le chien, mais que dans la majeure partie des cas, il n'est qu'ébauché et n'atteint jamais la même netteté que chez le lapin et le cobaye.

Mais il n'y a pas que l'espèce animale et le moment ou l'on ajoute l'extrait, qui soient à considérer dans la production de cet effet: Ayant examiné tous les protocoles des expériences où on le pouvait constater, j'ai remarqué qu'il était d'autant plus précoce que les conditions de survie étaient plus précaires pour l'organe isolé. Ainsi on le constate plus nettement et plus promptement quand la circulation artificielle présente une hématose moins bonne, ou s'opère avec plus de lenteur. Ce fut ainsi qu'au début de mes expériences, je l'observai beaucoup plus fréquemment, alors que peu familiarisé avec la technique compliquée de ces opérations, il m'arrivait constamment de brusquer les conditions expérimentales, soit que le fonctionnement de l'appareil à hématose fût insuffisant, soit qu'il me fallût à certains moments interrompre la circulation pour parer à une rupture vasculaire. D'autre part, les difficultés que je rencontrai au début dans la préparation de la vivisection prolongeaient celle-ci outre mesure, et il s'écoulait fréquemment un temps considérable entre le moment où l'on rompait les connexions vasculaires de l'organe et le début de la circulation artificielle. Par la suite, l'amélioration de ma technique et la pratique que j'ai acquise de cette vivisection, m'ont permis d'écourter considérablement cet intervalle et même de le réduire presque à zéro. Et depuis lors, je n'obtiens plus jamais, le renversement de l'effet hémolytique, à moins que je ne l'aie provoqué à dessein par les moyens sus-indiqués.

Après avoir déterminé et analysé les conditions qui président à la production du phénomène de l'inversion, après en avoir indiqué les diverses modalités observables, il convient de chercher à en pénétrer le mécanisme et d'établir quel peut bien être dans le sérum, le substrat de cette propriété singulière.

J'ai déjà émis à ce sujet, une hypothèse qui me paraît très propre à expliquer les faits constatés: Je veux dire **la sécrétion d'une „antihémolysine"**.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:44 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pour que cette hypothèse, rendue déjà très vraisemblable par la facilité avec laquelle elle nous permet d'élucider dans ses moindres détails ce phénomène paradoxal, pour que cette hypothèse si séduisante se change en certitude, il nous faudrait pouvoir dans le sérum, isoler l'élément antihémolytique. Et pour ce faire l'on songe tout naturellement à recourir à un chauffage à température appropriée, dans l'espoir que l'antihémolysine pourrait être moins thermolabile que l'hémolysine.

J'ai donc pratiqué des chauffages d'une $^1/_2$ h., à 56° pour des échantillons de sérum provenant de circulations artificielles, dans de foies de cobaye, de lapins, et de chiens. Tous ces sérums donnaient plus ou moins nettement les phénomène de l'inversion. Après ce chauffage, on les additionne à de mélange de globules sensibilisés et de quantités variables d'alexine. Voici les résultats obtenus pour un sérum de cobaye:

4 cm³ hématies sensibilisées		+ 0,2 alexine	= 18	(à l'hémoglobinimètre)
4 „ „ „		+ 0,4	= 31	„ „
4 „ „ „		+ 0,6	= 43	„ „
4 „ „ „	+ 0,2 alexine	+ 0,5 sérum anti	= 9,5	„ „
4 „ „ „	+ 0,4 „	+ 0,5 „ „	= 21	„ „
4 „ „ „	+ 0,6 „	+ 0,5 „ „	= 30	„ „
4 „ „ „	+ 0,2 „	+ 1,0 „ „	= 6	„ „

La lecture de ce tableau ne laisse pas place au doute; il est avéré que du sang défibriné, chargé d'extraits thyroïdiens, passant à travers le tissu hépatique, peut se charger d'une substance douée de propriétés antihémolytiques manifestes[1]).

Quelle peut bien être la nature de cette substance?

Ayant répété pour elle toutes les épreuves déjà indiquées pour les sérums d'animaux hyperthyroïdés, j'ai constaté:

1° que l'antihémolysine disparaissait lentement du sérum sous l'influence de la lumière vive et aussi, quoique moins vite, d'une conservation prolongée;

2° qu'elle était destructible par un chauffage d'une $^1/_2$ h. à 90°;

3° qu'il n'en passait pas trace dans les extraits alcooliques du sérum.

Il est donc extrêmement probable qu'il s'âgit d'une substance protéique.

Quel peut bien être le mode d'action de cette substance?

Il n'est d'abord guère vraisemblable qu'il puisse s'agir d'une antialexine, car si cette substance agissait en neutralisant le complément, le phénomène de l'inversion deviendrait à peu près inexplicable. L'on ne comprendrait pas en effet que dans des quantités croissantes d'un même sérum, la proportion des deux substances restant constante, le résidu d'alexine, disponible, non neutralisé, ne pût pas être proportionnel à la quantité de sérum utilisé. Il n'y aurait donc aucune raison pour voir l'effet hémolytique diminuer avec des doses trop fortes de sérum.

L'on pourrait, il est vrai, supposer que cette combinaison appartient au groupe des combinaisons instables et réversibles, qu'elle exige pour se former une certaine concentration de ses constituants. Et comme les mélanges de globules + sensib. + alex. représentent un volume sensiblement constant, cette concentration étant fonction uniquement des doses de sérum ajoutées, la combinaison d'antialexine et d'alexine, autrement dit la neutralisation de celle-ci, serait d'autant plus complète que les doses de sérum seraient plus élevées. Mais il n'est pas encore absolument démontré que la théorie des

1) Que cette substance prenne naissance dans le tissu hépatique, cela résulte clairement du fait que les échantillons de sang additionné de produits thyroïdiens, mais n'ayant pas passé par le tissu hépatique, n'ont jamais montré d'effet antihémolytique appréciable.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

équilibres chimiques soit applicable aux albumines et, d'une façon générale, aux substances affectant le type colloïdal.

Aussi délaissant ces explications par trop aventureuses, je crois qu'il convient de réserver la question jusqu'à ce que des expériences appropriées y aient apporté de nouvelles lumières.

Je signalerai pourtant encore une autre explication du phénomène, qui ne me paraît pas dénuée de tout fondement.

Au lieu de protéger le globule contre l'hémolyse, en neutralisant l'alexine, l'antihémolysine ne pourrait-elle pas le défendre par une action plus directe, par exemple en se fixant sur son stroma et saturant en quelque sorte les affinités du globule pour l'anticorps? Outre que cette hypothèse me paraît mieux expliquer le phénomène paradoxal de l'inversion, je crois pouvoir signaler deux arguments en sa faveur:

1° Ayant conservé durant quelques jours à la glacière des tubes de sang provenant d'une de ces expériences, je ne fus pas peu étonné de constater que l'autohémolyse qui se produit toujours dans du sang conservé, même aseptiquement, était bien moins accentuée dans les échantillons qui lors des essais avaient montré le pouvoir antihémolytique le plus marqué. Il semble donc, quel que puisse être d'ailleurs le mécanisme de cette autohémolyse, que la résistance globulaire était plus grande dans les tubes où il y avait beaucoup d'antihémolysine. Ayant retrouvé cette même différence après avoir lavé les globules, je considère comme probable que cette augmentation de la résistance tient à la fixation sur les globules d'une substance capable de les protéger contre les influences hémolysantes.

2° Nous avons vu que dans les extirpations du foie, le sérum recueilli 2 heures après, présentait constamment une coloration rouge vif. Nolf (34) explique ce phénomène par une fixation de l'alexine propre de l'animal par les globules, sans dire d'ailleurs le pourquoi de cette fixation. Si nous admettons que la sécrétion si intense de l'antihémolysine, sous l'influence des extraits thyroïdiens, n'est pour le foie que l'exagération d'un phénomène **normal,** l'on peut expliquer l'autohémolyse des globules consécutivement à l'extirpation du foie, par la disparition dans les humeurs, de l'antihémolysine normalement chargée de protéger les globules contre les cytolysines plasmatiques.

Or je suis très porté à voir dans cette sécrétion antihémolytique, une fonction **normale** de l'organisme. J'ai pu en effet constater à plusieurs reprises que le sérum des animaux hyperthyroïdés inhibait l'hémolyse à forte dose, et la littérature de l'immunité nous signale quelques cas fort rares du reste, où des auteurs ont pu constater, le même phénomène, à propos de sérums d'animaux normaux. sans savoir d'ailleurs l'expliquer. Ce fut entre autres le cas pour Morgenroth et Büsse (34).

* * *

Telle est l'action des extraits thyroïdiens sur le tissu hépatique. Ces propriétés sont-elles specifiques, je veux dire exclusives à cet organe et à ces extraits? Les expériences que j'ai entreprises pour élucider ce point n'étant pas encore terminées, feront l'objet d'une communication ultérieure.

Je puis cependant dire dès maintenant que je n'ai obtenu aucun effet analogue en substituant aux extraits thyroïdiens, des extraits de glande salivaire, de rein ou

Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

de muscles; ni en opérant sur des reins ou des rates au lieu de foies.

Nous pouvons donc provisoirement admettre que cette action, n'est pas un phénomène **banal,** susceptible de se reproduire pour tous les organes.

Si les phénomènes mis en évidence par ces recherches, ne sont, comme il est plausible de le croire, que la reproduction de ce qui se passe normalement dans l'organisme, nous devons en conclure qu'il existe au point de vue de la genèse de l'alexine et des anticorps naturels, une dépendance, une solidarité fonctionnelle tout à fait remarquable entre le foie et le corps thyroïde: Au premier serait dévolue la fonction sécrétoire proprement dite, tandis que le second déverserait dans le torrent circulatoire des substances aptes à exciter cette sécrétion.

Nous aurions donc ici, semble-t-il, la reproduction fidèle de ce qui se passe pour la sécrétion pancréatique. En effet, comme l'ont démontré Bayliss et Starling, il existe une dépendance étroite entre la muqueuse intestinale et les cellules pancréatiques, celles-ci ne sécrétant la trypsine que sous l'influence d'une substance produite par cette muqueuse: la sécrétine.

Cette analogie si intéressante ne paraît d'ailleurs pas être la seule que présentent les deux fonctions. Car selon la remarque si judicieuse de Delezenne de même que toute réaction cytolytique suppose deux éléments, le complément et la sensibilisatrice, de même dans la digestion trypsique, nous avons aussi affaire à deux substances dont l'action est étroitement subordonnée: la trypsine et l'entérokinase. Il n'y a pas jusqu'aux propriétés des deux groupes de substances qui ne ressemblent jusqu'à un certain point, entre autre pour la destructibilité par la chaleur. Enfin, si comme le prétend Marbé, l'activité des extraits thyroïdiens s'accroit par la coction, nous aurions ici la copie fidèle de ce qui se passe pour la sécrétine. La ressemblance, comme on peut le voir, n'existe pas que dans les grandes lignes des phénomènes, elle se poursuit dans tous les détails.

Résumé de la 2e partie.

Des leucocytes débarrassés par des lavages, des anticorps naturels (alexines et sensibilisatrices naturelles) dont ils sont imprégnés, se montrent constamment incapables d'en régénérer à nouveau, même quand on les soumet à l'action des substances que nous avons reconnues aptes à exciter cette sécrétion (peptone, produits thyroïdiens).

Cette sécrétion ne paraît done pas dévolue aux cellules du sang circulant.

Elle semble plutôt **localisée** en un point **déterminé** de l'organisme. La teneur du plasma en cytolysines se ressent en effet de la suppression de certains territoires vasculaires.

Cette localisation semble bien abdominale et plus particulièrement hépatique. Cela résulte:

1° De la disparition très prompte du complément et des ambocepteurs naturels à la suite de la suppression de la circulation sous-diaphragmatique ou même tout simplement de la circulation hépatique.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2° De leur persistance au cours des plus formidables traumatismes, et même de l'extirpation de tous les organes abdominaux **autres que le foie,** à condition que celui-ci reste physiologiquement intact.

3° De la possibilité d'augmenter parfois le pouvoir alexique et sensibilisateur du sang en le faisant circuler dans des foies bien isolés mais bien vivants.

4° Cette hypersécrétion est surtout marquée quand on ajoute au sang des extraits thyroïdiens. Cet effet ne se manifeste pas pareillement avec d'autres extraits.

C'est donc au foie que paraît dévolue la sécrétion des cytolysines naturelles, et les produits thyroïdiens sont, semble-t-il, des excitants en quelque sorte **spécifiques** de cette sécrétion.

Mais en même temps que, sous cette influence, le foie fabrique de cytolysines, il produit aussi une substance douée de propriétés **antihémolytiques** marquées.

Il ne semble pas qu'on doive la considérer comme une antialexine ou un antiambocepteur.

Elle paraît plutôt développer ses effets en agissant sur le globule pour le protéger contre l'hémolyse. Mais il n'y a encore rien de certain à cet égard.

La sécrétion de cytolysines paraît d'autant plus marquée, que la cellule hépatique est dans des conditions de nutrition plus favorables. Ce serait l'inverse pour la sécrétion de l'antihémolysine.

Index bibliographique.

1) Fassin, Louise, a) Influence du corps thyroïde sur les propriétés alexiques du sérum. b) Teneur du sérum en alexine chez les animaux thyroïdectomisés. c) Rôle de l'iode dans l'augmentation des propriétés du sérum sous l'influence de produits thyroïdiens. (Compt. rend. Soc. Biol. 1907. 9 et 16 mars. 20 avril; 1909. 20 mars.)
2) Marbé, Compt. rend. Soc. Biol. T. 64 et suivants. 1908. 1909. 1910.
3) Müller, Léon, Influence de l'opothérapie thyroïdienne et du traitement iodé sur le p. hémolytique du sérum. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 51. 1909. p. 4.)
4) Nolf, Contribution à l'étude des sérums antihématiques. (Ann. Pasteur. 1900. p. 175.)
5) Müller, P. Th., Ueber Antihämolysine. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 29. 1901.)
6) Bulloch, Ueber die Beziehung zwischen Hämolysis und Bakteriolysis. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 29. 1901.)
7) Büsse, Ueber die Beeinflussung des hämolytischen Komplements durch Injektion Leukocytose erregender Mittel. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 47. 1908.)
8) Lambotte et Stiennon, Alexine et leucocytes. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 45. 1905/1906.)
9) Lüdke, Beiträge zum Studium der Komplemente. (Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 30 u. 31.)
10) Sweet, The reactions of the blood in experimental diabetes mellitus. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 35. 1903.)
11) De Moor et Van Lint, Le sérum antithyroïdien et son mode d'action. (Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique. T. 18. 1903.)
12) Marbé, V. plus haut 2.
13) Fassin, V. plus haut 1.
14) Friedberger et Dorner, Ueber die Hämolysinbildung durch Injektion kleinster Mengen von Blutkörperchen und über den Einfluß des Aderlasses auf die Bildung der hämolytischen Ambozeptoren beim Kaninchen. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 38. 1905.)
14bis) Madsen, p. 57 et suivants du Handb. d. Technik und Methodik, de Kraus et Levaditi, T. 1. 1909.
15) Arrhenius. Immunochemie. 1906.
16) Manwaring, Hämolytic curves. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 40. 1906.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

17) Cantani, Ueber die antitoxische Wirkung des Jods bei Tuberkulose. (Ztschr. f. Hyg. T. 63. 1909.)
18) Winternitz, Ueber das Verhalten von Jodfetten und deren therapeutische Verwendung. (Dtsche med. Wochenschr. 1897. No. 23.)
19) Bentivegna et Carini, Lo Sperimentale. 1900. Fasc. 5. p. 490.
20) Luzatto, Ricerche istologiche sull' apparecchio thyreo-parathyroïd di animali nutriti con grassi alogenati. (Lo Sperimentale. Fasc. 2. 1904.)
21) De Moor et Van Lint, cités plus haut, v. 11.
22) Salimbeni, Modific. des globules blancs dans l'immunité acquise. (Ann. Pasteur. T. 23. 1909.)
23) Marbé, Influence des états thyroïd. sur l'évolut. des mal. infect. (Compt. rend. Soc. Biol. 1910.)
24) Friedberger et Dorner, déjà cités, v. 14.
25) Itami et Pratt, Ueber Veränderungen der Resistenz der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. (Biochem. Zeitung. Bd. 18. 1909.)
26) Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung.
27) Falloise, Sur l'existence de l'alexine hémolyt. dans le plasma sanguin. (Bull. de l'Acad. d. Scienc. de Belgique. 1903. No. 6; 1905. No. 5.)
28) Korschun et Morgenroth, Ueber die hämolytischen Eigenschaften der Organextrakte. (Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 37.)
29) Lambotte et Stiennon, déjà cités, v. 8.
30) Ehrlich, Gesammelte etc. Voir plus haut 26.
31) Nolf, De l'origine du complément hémolytique et de la nature de l'hémolyse dans les sérums. (Bull. de l'Acad. d. Scienc. de Belgique. 1908. No. 9110.)
32) Sweet, Voir plus haut 10.
33) Nolf, Voir plus haut 21.
34) Büsse, Voir plus haut 7.

Liège, novembre 1910.

Le mémoire a été présenté au Concours des Bourses de Voyage, le 31 mai 1910, et couronné par le Jury, le 28 janvier 1911.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Inhalt.

Müller, Léon, Recherches sur le lieu et le mode d'origine des cytolysines naturelles (alexines et ambocepteurs normaux) et les moyens d'en provoquer l'hypersécrétion, p. 577.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 57. Heft 8.

Inhaltsverzeichnis.

I. Verzeichnis der in Band 57 enthaltenen Arbeiten.

Alphen, A. J. S., Anaphylaxie. 242
Altmann, Karl und **Blühdorn, C.,** Komplementbindung bei Staphylokokken und Sarcinen. 87
Aumann, Ueber Befunde von Bakterien der Paratyphusgruppe mit besonderer Berücksichtigung der Ubiquitätsfrage. 310
Bertarelli, E. und **Paranhos, U.,** Aetiologische Untersuchungen über den Pemphigus der Tropengegenden. 493
— —, Ueber die Verbreitung des Aussatzes durch die Acariden. 490
Bessau, Georg, Ueber die Dysenteriegifte und ihre Antikörper. 27
Blühdorn, C. s. **Altmann, Karl.**
Breccia s. a. **Ghedini.**
Breccia, G., Ueber die Wirkung, welche das Endotoxin des Influenzabacillus auf die Verdauungsfähigkeit des Magensaftes ausübt. 239
Brudny, Viktor, Ein Keimzählapparat. 478
Busson, Bruno, Ueber Coli-Mitagglutination durch Immunsera verwandter Arten und deren theoretische und praktische Bedeutung. 351
Camisa, Giuseppe, Bakteriologische Untersuchungen des Blutes der Chorea minor-Kranken. 99
Cannata, S. s. **Jemma, R.**
Cao, Giuseppe, Eine pathogene Sarcine. 387
Casagrandi, O., Zur Aetiologie der Menschenpocken. 402
Di Cristina, G. s. **Jemma, R.**
Daniélopolu, D., Action des albumoses sur l'organisme tuberculeux. La substance active de la tuberculine est-elle représentée par les albumoses? 447
Flu, P. C., Studien über die im Darm der Stubenfliege. Musca domestica, vorkommenden protozoären Gebilde. 522
Fontana, Arturo, Ueber die Verimpfbarkeit des Ulcus venereum auf die Hornhaut. 433
França, Carlos, Encore sur le danger de l'emploi des moëlles plus virulentes dans le traitement de la rage. Réponse à M. le Dr. A. Marie de l'Institut Pasteur de Paris. 154
Galli-Valerio, B., L'état actuel de nos connaissances sur l'étiologie du rhinosclérome. 481
De Gasperi, F., Flore intestinale des rats blancs au régime ordinaire et au régime carné. 519
Gebb, H., Die Wirkung des Bacillus suisepticus auf die Cornea. 346
Ghedini, G. und **Breccia, G.,** Die Wirkung des Influenza-Endotoxins und des Serums von mit demselben vergifteten Tieren auf die isolierten Arterien und Venen. Experimentelle Untersuchungen. 567
Gins, H. A., Ueber die Darstellung von Geißelzöpfen bei Bact. typhi, Bact. Proteus und den Bakterien der Salmonella-Gruppe mit der Methode des Tuscheausstrichpräparates. 472
Glaser, Erhard und **Hachla, Josef,** Ist der Dieudonnésche Nährboden nur für Choleravibrionen elektiv? Ein Beitrag zur Biologie des Bacillus faecalis alcaligenes und des Bacillus fluorescens non liquefaciens. 371
Gózony, Ludwig, Die Infektionswege und natürliche Immunität bei Spirochätosen. 535
Guerrini, Guido, Ueber die sogenannte Toxizität der Cestoden. 548
Hachla, Josef s. **Glaser, Erhard.**
Hadley, Philip, B., The use of carbolic acid in fowl cholera. 458
Hellemans, J., Ueber das Auftreten des Strongylus pinguicola (Sclerostoma pinguicola Verril, Stephanurus dentatus Diesing) auf Java und Sumatra. 212
Jacobsen, K. A., Säure- und Alkalibildung der Diphtheriebacillen. 16
Jemma, R., Di Cristina, G. und **Cannata, S.,** Experimentelle Infektion mit „Leishmania infantum" bei Hunden. 59
Kozewaloff, S., Die Mortalität und Inkubationsperiode bei Rabies des Menschen nach dem Materiale der Wutschutzstation zu Charkow während der Jahre 1888 bis 1908. 393
—, Untersuchungen über die Infektiosität des Straßenvirus für weiße Mäuse bei subkutaner Applikation. 397
Kühnemann, Georg, Zur Identifizierung des Bacillus faecalis alcaligenes. 469
— Ueber Kapselbildung beim Typhusbacillus. 497
Leon, N., Notes et observations sur les moustiques de Roumanie. 148
Liachowetzky, M., Eine neue Methode zum Studium der lokomotorischen Funktion der Bakterien. 180
Livierato, Spiro, Ueber die Anwesenheit und den Nachweis von tuberkulären Sensibilisatoren in den Extrakten aus menschlichen skrofulösen Lymphdrüsen. 366

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Livierato, Spiro, Weiteres über die Magensaftanaphylaxie. 442
Loghem, van s. van Loghem.
Lo Monaco, Leone, E., Ueber die Virulenz des Pneumococcus und Streptococcus. Experimentelle Untersuchungen. 108
Mandel, Heinrich, Ueber eine Blutfilarie des Pferdes. 84
Manoiloff, E., Natürlicher Magensaft bei der Serodiagnose der Syphilis. 463
Mayer, Georg, Zur bakteriologischen Typhusdiagnose. 471
Meyer, K. F., Beiträge zur Genese und Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln in der Pathogenese des afrikanischen Küstenfiebers. 415
Monaco, Lo s. Lo Monaco.
Müller, Léon, Recherches sur le lieu et le mode d'orgine des cytolysines naturelles (alexines et ambocepteurs normaux) et les moyens d'en provoquer l'hypersécrétion. 577
Napolitani, Melchiorre s. Tedeschi, Aldo.
Neslobinsky, N., Zur Kenntnis der Vogeltänien Mittelrußlands. 436
Paranhos, U. s. Bertarelli, E.
Pelz, Erich, Ueber Nitritbildung durch Bakterien. 1
Permin, Carl, Neue selbstsaugende Pipette. 575
Pinzani, Gino, Ein neuer Apparat zur Formaldehydbereitung. 175
—, Beitrag zum Studium der Innengranulationen des Milzbrandbacillus. 97
Pirone, Raphaël, A propos de la virulence des cicatrices rabiques. 392
Pirone, Raphaël, Sur la virulence de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage. Recherches expérimentales. 172
Raubitschek, H., Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra. 193
Sangiorgi, Giuseppe, Ueber einen coliähnlichen Bacillus als Erreger einer spontanen Epizootie der weißen Mäuse. 57
—, Experimentelle Untersuchungen über die Uebertragung der Protozoen-Blutparasiten durch „Cimex lectularius". 81
Savini, Emil und **Savini-Castano, Therese,** Beitrag zur experimentellen Biologie des z-Bacillus und seiner Beziehungen zum Keuchhusten. Zweite Mitteilung. 499
Savini-Castano, Therese s. Savini, Emil.
Scordo, Francesco, Ueber die experimentelle Infektion der Ziege mit dem Eberthschen Bacillus. 290
Siegel, J., Gelungene Kultur des Cytorrhyctes luis. Vorläufige Mitteilung. 68
Tedeschi, Aldo und **Napolitani, Melchiorre,** Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie des „Sommerfiebers". Vorläufige Mitteilung. 208
Uhland, Gustav, Innere Desinfektion und Schutzwirkung durch Formaldehydum solutum gegenüber dem Milzbranderreger. 155
van Loghem, J. J., Ueber den Unterschied zwischen El Tor- und Choleravibrionen. 289
—, Varietäten des Typhusbacillus und variierende Typhusstämme. Erste Mitteilung. 385

II. Sachverzeichnis.

Acariden, Lepraübertragung. 490
Affe, Syphilis. 78
Agglutination des Bacillus z. 508
—, Mit- des Bac. coli durch Immunsera verwandter Arten. 351
—, Spezifizität. 362
Alauda arborea, Wirt von Biuterina meropina. 436
Albumose, Komplementbindung. 455
— zur Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. 450
—, Tuberkulinbestandteil. 447
—, Wirkung auf den tuberkulösen Organismus. 447
Alkali, Bildung durch Bac. diphtheriae. 16
Amboceptor, Bildungsstätte. 577. 627
—, Bildungsweise. 577. 627
— und Jod. 607
— und Schilddrüse. 589
Anaphylaxie s. Ueberempfindlichkeit.
—, Anti- s. Antianaphylaxie.
Anomotaenia hirundina, Vorkommen in Chelidon urbica. 437
Anomotaenia rustica n. sp., Beschreibung, Vorkommen. 437. 441
— — —, Vorkommen in Chelidon urbica. 437
— — —, — in Hirundo rustica. 437
Anonchotaenia clava, Vorkommen in Fringilla coelebs. 436
— oriolina, Vorkommen in Oriolus galbula. 436
Anopheles bifurcatus, Vorkommen in Rumänien. 152
— claviger s. Anopheles maculipennis.
— grisescens s. A. maculipennis.
— guttulatus s. A. maculipennis.
— maculipennis, Vorkommen in Rumänien. 150
— nigripes s. A. bifurcatus.
— pictus s. Myzorhynchus pseudopictus.
— plumbeus s. Anopheles bifurcatus.
— pseudopictus s. Myzorhynchus pseudopictus.
— quadrimaculatus s. A. maculipennis.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Anopheles sinensis pseudopictus s. Myzorhynchus pseudopictus.
— villosus s. Anopheles bifurcatus.
Antianaphylaxie. 244
Antifermente der Tänien. 557
Antikinase der Tänien. 557
Antikörper, Bildungsstätte. 577. 627
—, Bildungsweise. 577. 627
— und Schilddrüse. 589
Antitoxine des Bac. dysenteriae. 27
Apparat zur Formaldehybereitung. 175
—, Zähl-, für Bakterien. 478
Arterien, Wirkung des Coli-Toxins. 571
—, — des Influenza-Endotoxins. 568
—, — von Influenza-Serum. 570
—, — des Typhustoxins. 571
Aspergillus fluorescens, Pellagra, Rolle bei derselben. 197
— fumigatus, Pellagra, Rolle bei derselben. 197
Auge, Bindehaut, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 538
—, Hornhautgeschwür, durch Bac. suisepticus verursacht. 346
—, Hornhautinfektion mit Ulcus molle-Virus. 433
—, — mit Variola-Virus. 404
Bacillenträger, Typhus-, Verbreitung desselben. 306
Bacillus acidophilus, Vorkommen im Darme. 520
— aërogenes, Nitritbildung. 12
— anthracis s. a. Milzbrand.
— —, Bau. 97
— —, Bewegung. 183
— —, Färbung. 97
— —, Granulationen, Innen-. 97
— —, Wirkung von Formaldehyd. 156
— bifidus, Vorkommen im Darme. 519
— bipolaris septicus, Geflügelcholera, Ursache derselben. 458
— — —, Wirkung von Karbolsäure. 459
— coli ähnlicher Bacillus, Erreger einer Mäuseepizootie. 57
— —, Differentialdiagnose von Bac. typhi. 385
— —, Mitagglutination durch Immunsera verwandter Arten. 351
— —, Toxin, Wirkung auf Arterien. 571
— —, —, Wirkung auf Magensaft. 240
— —, —, Wirkung auf Venen. 573
— —, Vorkommen im Darme. 520
— diphtheriae s. a. Diphtherie.
— —, Alkalibildung. 16
— —, Säurebildung. 16
— dysenteriae, Bewegung. 183
— —, Endotoxin und seine Antikörper. 27
— —, Nitritbildung. 6
— —, Toxin und seine Antikörper. 27
— enteritidis Gärtner, Differentialdiagnose. 327
— — —, Nitritbildung. 6
— faecalis alcaligenes, Biologie. 378
— — —, Differentialdiagnose. 383. 469
— — —, — von Bac. paratyphi. 471
— — —, — von Bac. typhi. 383. 471
Bacillus faecalis alcaligenes, Färbung. 469
— — —, Vorkommen in den Faeces. 378
— fluorescens liquefaciens, Pathogenität. 388
— — non liquefaciens, Biologie. 378
— — — —, Pathogenität. 388
—, Hogcholera-, Nitritbildung. 12
— influenzae s. a. Influenza.
— —, Toxin, Wirkung auf Arterien. 568
— —, —, Wirkung auf Magensaft. 239
— —, —, Wirkung auf Venen. 572. 573
—, Keuchhusten- s. a. Bacillus z.
— leprae s. a. Lepra.
— —, Acariden, Uebertragung desselben. 490
— mesentericus, Pellagra, Rolle bei derselben. 197
— — vulgatus, Vorkommen im Darme. 521
— ozaenae, Bac. rhinoscleromatis, Bac. pneumoniae, Beziehungen. 486
— paratyphi s. a. Paratyphus.
— —, Bewegung. 183
— —, Differentialdiagnose. 327
— —, — von Bac. faecalis alcaligenes. 471
— —, Fleischvergiftung, Ursache derselben. 316
— —-Gruppe, Vorkommen. 310
— —, Nahrungsmittelvergiftung, Ursache derselben. 316
— —, Nitritbildung. 5. 12
— —, Ubiquitätsfrage. 310
— —, Vorkommen im Blute. 324. 333
— —, — im Brote. 323
— —, — im Eise. 330
— —, — im Erbrochenen. 324
— —, — in den Faeces. 324. 328. 333
— —, — im Fleische. 317. 329. 340
— —, — im Gemüse. 323
— —, — im Harne. 324. 333
— —, — in Konserven. 323
— —, — im Pudding. 323
— —, — in Wurst. 320. 329. 340
— perfringens, Vorkommen im Darme. 521
— pneumoniae, Bac. rhinoscleromatis, Bac. ozaenae, Beziehungen. 486
— proteus, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 472
— —, Nitritbildung. 11
— pseudodysenteriae, Nitritbildung. 9
— pyocyaneus, Bewegung. 183
— —, Biologie. 379
—, Ratin-, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 475
— rhinoscleromatis, Bac. pneumoniae und Bac. ozaenae, Beziehungen. 486
— —, kulturelle und morphologische Eigenschaften. 483
— —, Rhinosklerom, Ursache desselben. 483
— sporogenes, Vorkommen im Darme. 521
— suipestifer, Nitritbildung. 12
— suisepticus, Hornhautgeschwür, Ursache desselben. 346
— —, kulturelle Eigenschaften. 346
— typhi s. a. Typhus abdominalis.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bacillus typhi, Bewegung. 183
— —, Differentialdiagnose. 327
— —, — von Bac. coli. 385
— —, — von Bac. faecalis alcaligenes. 383. 471
— —, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 472
— —, Kapselbildung. 497
— —, Nitritbildung. 5. 12
— —, Toxin, Wirkung auf Arterien. 571
— —, —, Wirkung auf Magensaft. 240
— —, Varietäten. 385
— —, variierende Stämme. 385
— —, Vorkommen in den Faeces. 300
— —, — im Harne. 301
— —, — in der Milch. 304
— —, Wirkung von Serum. 497
— — murium, Nitritbildung. 12
— welchii, Vorkommen im Darme. 520
—, z-, Agglutination. 508
—, —, Biologie. 499
—, —, Keuchhusten, Rolle bei demselben. 514
—, —, kulturelle Eigenschaften. 499
—, —, Pathogenität. 512
Bacterium coli, Nitritbildung. 5
— — commune immobile, Bewegung. 183
— — — mobile, Bewegung. 183
— maidis, Pellagra, Rolle bei derselben. 197
Bakterien, Alkalibildung. 16
—, Bau. 97. 470
—, Bewegung, Untersuchungsmethode derselben. 180
—, Färbung. 97. 469
—, Farbstoffbildung. 382
— -Flora des Darmes weißer Ratten bei verschiedener Ernährung. 519
—, Geißeldarstellung mittels Tuscheverfahrens. 472
—, Geißelfärbung. 469
—, Granulationen. 97
—, hämolytische Wirkung. 289
—, Kapselbildung. 497
—, Kapseln, Darstellung mittels Tuscheverfahrens. 477
—, Lokomotion, Untersuchungsmethode derselben. 180
—, Morphologie. 97. 470
—, Nitritbildung. 1
—, Ratin-, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 475
—, Säurebildung. 16
— der Salmonella-Gruppe, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 475
—, Salpeterzersetzung. 1
—, Tuscheverfahren. 472
—, Ueberempfindlichkeit durch dieselben. 269
—, Variation. 385
—, Virulenz. 108
—, Vorkommen im Blute. 99. 324. 333
—, — im Brote. 323
—, — im Darme weißer Ratten. 519
—, — im Eise. 330
—, — in den Faeces. 300. 324. 328. 333. 378. 519
Bakterien, Vorkommen im Fleische. 317. 329. 340
—, — in Gemüse. 323
—, — im Harne. 301. 324. 333
—, — in Konserven. 323
—, — in der Milch. 299
—, — in Wurst. 322. 329. 340
—, Zählapparat. 478
Bakteriurie bei Typhus abdominalis. 301
Beriberi, Reis, Rolle bei derselben. 207
—, Sonnenlicht, Rolle bei derselben. 207
Bewegung der Bakterien, Untersuchungsmethode derselben. 180
Bindehaut, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 538
Biuterina meropina, Vorkommen in Alauda arborea. 436
— —, — in Emberiza citrinella. 436
Blut-Alkaliagar als Elektivnährboden für Choleravibrionen. 371
Blut, Bac. paratyphi in demselben. 324. 333
—, Diplostreptococcus in demselben bei Chorea minor. 99
— -Parasiten des Pferdes. 84
Brot, Bac. paratyphi in demselben. 323
Caprimulgus europaeus, Wirt von Dilepis caprimulgina n. sp. 436
Cestoden, Toxizität. 548
Chelidon urbica, Wirt von Anomotaenia hirundina. 437
— —, Wirt von Anomotaenia rustica n. sp. 437
Choanotaenia arquata, Vorkommen in Columba palumbus. 436
— borealis, Vorkommen in Motacilla flava. 436
— galbulae, Vorkommen in Corvus monedula. 437
— infundibulum, Vorkommen in Gallus domesticus. 436
— microphallus, Vorkommen in Turdus musicus. 436
— parina, Vorkommen in Corvus monedula. 437
— variabilis, Vorkommen in Vanellus cristatus. 436
Cholera, Geflügel- s. Geflügelcholera.
Chorea minor, Behandlung mit Sublimat. 100
— —, Diplostreptococcus als Erreger. 99
Cimex lectularius, Uebertragung der Trypanosomen. 82
Coccobacillus praeacutus, Vorkommen im Darme. 520
Columba palumbus, Wirt von Choanotaenia arquata. 436
Corvus cornix, Wirt von Dilepis brachyarthra. 436
— monedula, Wirt von Choanotaenia galbulae. 437
— —, Wirt von Choanotaenia parina. 437
— —, Wirt von Dilepis monedulae n. sp. 437
Culex agilis s. C. pipiens.
— ciliaris s. C. pipiens.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Culex communis s. C. pipiens.
— fasciatus s. Theobaldia nemorosa.
— fusculus, Vorkommen in Rumänien. 153
— nemorosus s. Theobaldia nemorosa.
— phytophagus s. C. pipiens.
— pipiens, Vorkommen in Rumänien. 152
— reptans s. Theobaldia nemorosa.
— richardii s. Taeniorhynchus richardii.
— rufus s. C. pipiens.
— salinus s. Theobaldia nemorosa.
— stileus s. Theobaldia nemorosa.
— stricticus s. Theobaldia nemorosa.
— trifurcatus s. Anopheles bifurcatus.
— vulgaris s. C. pipiens.
Cypselus apus, Wirt von Dilepis cypselina n. sp. 436
Cytorrhyctes guarnieriani, Variola, Rolle bei derselben. 409
— luis, Kultur. 68
— —, systematische Stellung. 78
Darm, Bacillus acidophilus in demselben. 520
—, — bifidus in demselben. 519
—, — coli in demselben. 520
—, — mesentericus in demselben. 521
—, — praeacutus in demselben. 520
—, — perfringens in demselben. 521
—, — sporogenes in demselben. 521
—, — welchii in demselben. 520
—, Bakterien-Flora bei weißen Ratten bei verschiedener Ernährung. 519
—, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 538
—, Enterococcus in demselben. 520
—, Herpetomonas muscae domesticae in demselben. 526
—, Leptomonas muscae domesticae in demselben. 528
—, Octosporea muscae domesticae in demselben. 530
—-Parasiten der Musca domestica. 522
—-Parasiten der Vögel. 436
—, Proteus vulgaris in demselben. 520
—, Staphylococcus parvulus in demselben. 520
Davainea compacta, Wirt von Oriolus galbula. 436
— frontina, Vorkommen in Dendrocopus medius. 436
— —, Vorkommen in Drycopus martius. 436
— globocaudata, Vorkommen in Tetrao urogallus. 436
Demodex folliculorum, Uebertragung der Lepra. 491
Dendrocopus medius, Wirt von Davainea frontina. 436
Desinfektion mit Formaldehyd - Kaliumpermanganat. 175
—, innere, mit Formaldehyd. 155
— mit Kaliumpermanganat-Formaldehyd. 175
Dilepis brachyarthra, Vorkommen in Corvus cornix. 436
— —, — in Turdus iliacus. 436
— —, — in Turdus merula. 436
Dilepsis brachyarthra, Vorkommen in Turdus musicus. 436
— —, — in Turdus pilaris. 436
— —, — in Turdus viscivorus. 436
— caprimulgina n. sp., Beschreibung, Vorkommen. 436. 437
— caprimulgina n. sp., Vorkommen in Caprimulgus europaeus. 436
— cypselina n. sp., Beschreibung, Vorkommen. 436. 438
— — n. sp., Vorkommen in Cypselus apus. 436
— monedulae n. sp., Beschreibung, Vorkommen. 437. 438
— — n. sp., Vorkommen in Corvus monedula. 437
— ochropodis n. sp., Beschreibung, Vorkommen. 436. 440
— — n. sp., Vorkommen in Totanus ochropus. 436
Diphtherie s. a. Bacillus diphtheriae.
Diphtherie und Keuchhusten, Aehnlichkeit. 518
Diplostreptococcus, Chorea minor, Ursache derselben. 99
—, kult. u. morphol. Eigenschaften. 100
Dipylidium caninum- Nukleoproteid, Wirkung. 562
Dreitagefieber s. Pappatacifieber.
Drycopus martius, Wirt von Davainea frontina. 436
Dysenterie-Toxin s. Bacillus dysenteriae, Toxin.
Eis, Bac. paratyphi in demselben. 330
Eiweiß, Ueberempfindlichkeit. 242
Elektivnährboden für Vibrio cholerae. 371
Emberiza citrinella, Wirt von Biuterina meropina. 436
Endotoxin s. a. Toxin.
— des Bac. coli, Wirkung auf den Magensaft. 240
— des Bac. dysenteriae und seine Antikörper. 27
— des Bac. influenzae, Wirkung auf Arterien. 568
— des Bac. influenzae, Wirkung auf Magensaft. 239
— des Bac. influenzae, Wirkung auf Venen. 572. 573
— des Bac. typhi, Wirkung auf den Magensaft. 240
—, Streptokokken-, Wirkung auf den Magensaft. 240
Enterococcus, Vorkommen im Darme. 520
Epizootie der Mäuse, durch coliähnl. Bac. verurs. 57
Erbrochenes, Bac. paratyphi in demselben. 324
Ernährung, Wirkung auf die Bakterienflora des Darmes bei Ratten. 519
Faeces, Bac. paratyphi in demselben. 324. 328. 333
—, — — in demselben. 300
—, Bakterien in demselben 300. 324. 328. 333. 378. 519.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Färbung des Bac. faecalis alcaligenes. 469
— der Geißeln. 469
Farbstoff, Bildung durch Bakterien. 382
Fieber, Sommer- s. Sommerfieber.
Filariasis des Pferdes. 84
Fleisch, Bac. paratyphi in demselben. 317. 329. 340
—-Beschau 237. 317.
— —, bakteriologische 317
—-Nahrung, Wirkung auf die Bakterienflora des Darmes bei Ratten 519
—-Vergiftung, durch Bac. paratyphi verurs. 316
Fliege s. Musca domestica.
Formaldehyd-Bereitung, Apparat für dieselbe. 175.
—, Giftigkeit. 162
— zur inneren Desinfektion bei Milzbrand. 155
— -Permanganat zur Desinfektion. 175
—, Schutzwirkung gegen Milzbrand. 166
—, Wirkung auf Bac. anthracis. 156
Fringilla coelebs, Wirt von Anonchotaenia clava. 436
Gallus domesticus, Wirt von Choanotaenia infundibulum. 436
Geflügelcholera, durch Bac. bipolaris septicus verurs. 458
—, Behandlung mit Karbolsäure. 458
Geißeln, Darstellung mittels Tuscheverfahrens. 472
—, Färbung. 469
Geißelzöpfe, Darstellung mittels Tuscheverfahrens. 472
Gemüse, Bac. paratyphi in demselben. 323
Hämolyse und Schilddrüse. 589
— durch Serum, Wirkung der Jodtherapie. 605
— durch Vibrio cholerae. 289
— durch Vibrio El Tor. 289
Hämolysin, Bildung in der Leber. 633
Haploparaskis Dujardini, Vorkommen in Sturnus vulgaris. 436
Harn, Bac. paratyphi in demselben. 324. 333
—, — typhi in demselben. 301
Haut, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 537.
—, Pemphigus [Tropen-], Aetiologie. 493
Herpetomonas muscae domesticae, Beschreibung, Vorkommen im Darme von M. domestica. 526
Hirundo rustica, Wirt von Anomotaenia rustica n. sp. 437
Hornhaut, Ulcus molle-Infektion beim Kaninchen. 433
Hornhautgeschwür, durch Bac. suisepticus verurs. 346
Hornhautinfektion mit Variolavirus bei Kaninchen. 404
Hühnercholera, Behandlung mit Karbolsäure. 458
Hunde, Kala-azar. 59
—, Leishmania infantum-Infektion. 59
Hundskrankheit s. Pappatacifieber.
Hymenolepis serpentulus, Vorkommen in Turdus viscivorus. 436
Hypophysis cerebri bei Wut, Virulenz derselben. 173
Java, Strongylus pinguicola, Auftreten desselben. 212
Immunisierung gegen Milzbrand. 261
— gegen Pneumokokken. 116. 140
— gegen Ruhr. 27
— gegen Streptokokken. 137. 140
— gegen Tuberkulose mit tuberkulösen Lymphdrüsenextrakten. 366
— gegen Ueberempfindlichkeit. 244
— gegen Wut. 154. 392. 393
Immunität, Leukocyten, Rolle bei derselben. 545
— bei Spirochätosen. 539
Immunserum, Wirkung auf Pneumokokken. 111
—, — von Pneumokokken. 140
—, — auf Streptokokken. 133
—, — von Streptokokken. 140
Infektionskrankheiten und Jodbehandlung. 619
— und Schilddrüse. 615
—, Uebertragung durch Insekten. 81
Influenza s. a. Bacillus influenzae.
— -Endotoxin s. Endotoxin des Bacillus influenzae.
— -Serum, Wirkung auf die Arterien. 570
—, — auf Venen. 572
Insekten, Uebertragung von Infektionskrankheiten. 81
Jod und Ambozeptor. 607
—, Behandlung der Infektionskrankheiten. 619
— und Komplement. 607
—, Wirkung auf die Hämolyse durch Serum. 605
— und Zytolysine. 605
Kala-azar bei Hunden. 59
Kalium-Permanganat-Formaldehyd zur Desinfektion. 175
Kaninchen, Hornhautinfektion mit Variolavirus. 404
—, Maul- und Klauenseuche. 80
—, Syphilis. 78
—, Ulcus molle-Infektion der Hornhaut. 433
Kapseln, Bakterien-, Darstellung mittels Tuscheverfahrens. 477
—, Bildung bei Bac. typhi. 497
Karbolsäure zur Geflügelcholerabehandlung. 458
—, Wirkung auf Bac. bipolaris septicus. 459
Keimzählapparat. 478
Keuchhusten, Aetiologie. 499
—-Bacillus s. a. Bacillus, z-.
— und Diphtherie, Aehnlichkeit. 518
Körperchen, Negrische, Nachweis und Vorkommen bei Wut. 173
Komplement, Bildung in der Leber. 633
—, Bildungsstätte. 577. 627
—, Bildungsweise. 577. 627
—-Bindung s. Komplementbindung.
— und Jod. 607
— und Schilddrüse. 589
Komplementbindung mit Albumose. 455
— bei Sarcinen. 87

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Komplementbindung mit skrofulösen Lymphdrüsenextrakten. 368
— bei Staphylokokken. 87
— (Wassermann) zur Syphilisdiagnose, Modifikation. 463
— mit Tuberkulin. 455
— mit tuberkulösen Lymphdrüsenextrakten. 368
— bei Tuberkulose. 455
Konserven, Bac. paratyphi in denselben. 323
Krebs, Magen-, Diagnose mittels Magensaft-Anaphylaxie. 445
Küstenfieber der Rinder, Vorkommen von Plasmakugeln. 415
Kugeln, Plasma- s. Plasmakugeln.
Leber, Hämolysinbildung. 633
—, Komplementbildung in derselben. 633
Leishmania infantum, Hundeinfektion. 59
Lepra s. a. Bacillus leprae.
—, Uebertragung durch Acariden. 490
—, — durch Demodex folliculorum. 491
Leptomonas muscae domesticae, Beschreibung, Vorkommen im Darme von M. domestica. 528
Leukozyten, Immunität, Rolle bei derselben. 545
—, Wirkung auf Spirochäten. 545
—, — auf Trypanosoma equiperdum. 546
Lokomotion s. Bewegung.
Lymphdrüsen-Extrakte, skrofulöse, Komplementbindung. 368
—, tuberkulöse, zur Immunisierung gegen Tuberkulose. 366
—, —, Komplementbindung. 368
Lymphdrüsen, Tuberkulose. 366
Lysine, Zyto- s. Zytolysine.
Mäuse, Epizootie, durch coliähnl. Bac. verursacht. 57
—, Trypanosomiasis. 82
—, Wut. 397
Magen-Darmkanal, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 538
Magenkrebs, Diagnose mittels Magensaft-Anaphylaxie. 445
Magensaft, Giftigkeit. 442
— zur Serumdiagnose der Syphilis. 463
Magensaft-Ueberempfindlichkeit. 442
Magensaft, Wirkung des Colibacillenendotoxins. 240
—, — des Influenzabacillenendotoxins. 239
—, — des Streptokokkenendotoxins. 240
—, — des Typhusbacillenendotoxins. 240
Mais, Pellagra, Rolle bei derselben. 198
Mal de caderas, Uebertragung durch Cimex lectul. 82
Maul- und Klauenseuche, Aetiologie. 79. 88
Milch, Bac. typhi in derselben. 304
—, Typhusverbreitung. 290
Milzbrand s. a. Bacillus anthracis.
—, Behandlung mit Formaldehyd. 166
—, Immunisierung. 261
—, Schutzwirkung des Formaldehyds. 166
—-Serum, Ueberempfindlichkeit. 261
Mitagglutination des Bac. coli durch Immunsera verwandter Arten. 351
Moskitos, Vorkommen in Rumänien. 148
Motacilla flava, Wirt von Choanotaenia borealis. 436
Mücken, Stech- s. Stechmücken.
Mund, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 538
Mus rattus, Rhinosklerom-Infektion. 485
Musca domestica, Darmparasiten. 522
— —, Herpetomonas muscae domesticae im Darme derselben. 526
— —, Leptomonas muscae domesticae im Darme derselben. 528
— —, Octosporea muscae domesticae im Darme derselben. 530
— —, protozoäre Gebilde im Darme derselben. 522
Myzorhynchus pseudopictus, Vorkommen in Rumänien. 152
Nährboden, Elektiv-, für Vibrio cholerae (Blutalkaliagar) 371
Nagana, Uebertragung durch Cimex lectul. 82
Nahrungsmittel-Vergiftungen, durch Bac. paratyphi verursacht. 316
Nebennieren bei Wut, Virulenz derselben. 173
Negris Körperchen s. Körperchen, Negrische.
Nitrit, Bildung durch Bac. aërogenes. 12
—, — durch Bac. dysenteriae. 6
—, — durch Bac. enteritidis. 6
—, — durch Bac. Hogcholera. 12
—, — durch Bac. paratyphi. 5. 12
—, — durch Bac. pseudodysenteriae. 9
—, — durch Bac. suipestifer. 12
—, — durch Bac. typhi. 5. 12
—, — durch Bac. typhi murium. 12
—, — durch Bact. coli. 5
—, — durch Bakterien. 1
—, — durch Proteus. 11
—, — durch Staphyl. pyog. albus. 7
—, — durch Staphyl. pyogenes aureus. 7
—, — durch Staphyloc. pyog. citreus. 7
—, — durch Streptococcus pyogenes. 7
—, — durch Vibrio cholerae. 1. 11
—, — durch Vibrio metschnikoffi. 11
—, — durch Vibrionen. 11
Nukleoproteid von Dipylidium caninum, Wirkung. 562
— von Taenia serrata, Wirkung. 562
— von Taenia solium, Wirkung. 561
Octosporea muscae domesticae n. sp., Beschreibung, Vorkommen im Darme von M. domestica. 530
— — — n. sp., Pathogenität für Fliegen. 532
Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose mit Albumose. 450
Oriolus galbula, Wirt von Anonchotaenia oriolina. 436
— —, Wirt von Davainea compacta. 436
Pappatacifieber und Sommerfieber, Beziehungen. 209
Parasiten, Blut- des Pferdes. 84
—, Darm-, der Musca domestica. 522
—, — der Vögel. 436

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Paratyphus s. a. Bacillus paratyphi.
Paratyphus. 310
Pellagra, Aetiologie. 193
—, Aspergillus fluorescens, Rolle bei derselben. 197
—, — fumigatus, Rolle bei derselben. 197
—, Bac. mesentericus, Rolle bei derselben. 197
—, Bact. maidis, Rolle bei derselben. 197
—, Mais, Rolle bei derselben. 198
—, Penicillium, Rolle bei derselben. 196
—, photodynamische Grundlage. 202
—, Reis, Rolle bei derselben. 207
—, Sonnenlicht, Rolle bei derselben. 202
Pemphigus, Tropen-, Aetiologie. 493
Penicillium, Pellagra, Rolle bei derselben. 196
Permanganat-Formaldehyd zur Desinfektion. 175
Pferde, Filariasis. 84
Pferde-Serum, Ueberempfindlichkeit von Rindern gegenüber demselben. 263
—, — von Schweinen gegenüber demselben. 279
Phlebotomus pappatasii, Uebertragung des Sommerfiebers. 210
Pipette, selbstsaugende. 575
Piroplasma mutans, Rinderpiroplasmose, Ursache derselben. 422
— parvum, Entwickelung. 425
— —, Rinderpiroplasmose, Ursache derselben. 420
Piroplasmose, Rinder-, durch Piroplasma mutans verursacht. 422
—, —, durch Piroplasma parvum verursacht. 420
—, —, Plasmakugeln bei derselben. 415
Plasmakugeln, Bedeutung und Vorkommen beim Küstenfieber. 415
Pneumococcus, Toxin. 145
—, Virulenz. 108
—, Wirkung auf die Immunsera. 140
—, — von Immunserum. 111
Proteid, Nukleo- s. Nukleoproteid.
Proteus s. a. Bacillus proteus.
—, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 472
—, Nitritbildung. 11
— mirabilis, Biologie. 373
— piscicidus versicolor, Biologie. 374
— vulgaris, Biologie. 373
— —, Vorkommen im Darme. 520
Protozoen im Darme von Musca domestica. 522
Pudding, Bac. paratyphi in demselben. 323
Ratinbacillus-Gruppe, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 475
Ratte, Rhinosklerom-Infektion. 485
—, weiße, Bakterienflora des Darmes bei verschiedener Ernährung. 519
Reis, Beriberi, Rolle bei derselben. 207
—, Pellagra, Rolle bei derselben. 207
Rhinosklerom, Aetiologie. 481
—, durch Bac. rhinoscleromatis verursacht. 483
—, Ratteninfektion. 485
Rinder, Küstenfieber, Plasmakugeln bei demselben. 415
Rinder-Piroplasmose, durch Piroplasma mutans verursacht. 422
—, durch Piroplasma parvum verursacht. 420
—, Plasmakugeln bei derselben. 415
Rinder, Ueberempfindlichkeit gegenüber Pferdeserum. 263
Rückfallfieber, Infektionswege. 536
Ruhr, bakterielle, Immunisierung. 27
Rußland, Vogeltänien. 436
Säure, Bildung durch Bac. diphtheriae. 16
Salmonella-Gruppe, Bakterien der, Geißelzopfdarstellung mittels Tuscheverfahrens. 475
Salpeter, Zersetzung durch Bakterien. 1
Sarcina lutea, Pathogenität. 387
Sarcine, Komplementbindung. 87
—, Pathogenität. 387
Schilddrüse und Ambozeptor. 589
— und Antikörper. 589
— und Hämolyse. 589
— und Infektionskrankheiten. 615
— und Komplement. 589
— und Zytolysine. 589
Schwein, Ueberempfindlichkeit gegenüber Pferdeserum. 279
— Wirt von Strongylus pinguicola. 225
Sclerostoma pinguicola Verrill s. Strongylus pinguicola.
Sensibilisatoren, tuberkulöse, in skrofulösen Lymphdrüsenextrakten. 366
Serum-Behandlung s. Serumbehandlung.
—-Diagnose s. Serumdiagnose.
Serum, hämolytische Wirkung, Wirkung der Jodtherapie. 605
—, Immun-, Wirkung auf Pneumokokken. 111
—, —, — von Pneumokokken. 140
—, —, — auf Streptokokken. 133
—, —, — von Streptokokken. 140
—, Influenza-, Wirkung auf die Arterien. 570
—, —, — auf Venen. 572
—, Pferde-, Ueberempfindlichkeit der Rinder gegenüber demselben. 263
—, —, — der Schweine gegenüber demselben. 279
—, Ueberempfindlichkeit. 242
—, Wirkung auf Bac. typhi. 497
Serumbehandlung der Ruhr. 27
Serumdiagnose der Syphilis mittels Magensafts. 463
— der Syphilis, Modifikation. 463
Sklerom, Rhino- s. Rhinosklerom.
Skrofulose. 366
Sommerfieber, Aetiologie. 208
— und Pappatacifieber, Beziehungen. 209
—, Uebertragung durch Phlebotomus pappatasii. 210
Sonnenlicht, Beriberi, Rolle bei derselben. 207
—, Pellagra, Rolle bei derselben. 202
Spirochaete duttoni, Durchgängigkeit der Bindehaut für dieselbe. 538

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Spirochaete duttoni, Durchgängigkeit der Haut für dieselbe. 537
— —, — der Vaginalschleimhaut für dieselbe. 536
— —, — des Verdauungskanals für dieselbe. 538
— —, Wirkung von Leukocyten. 545
— pallida, Syphilis, Erreger derselben. 68
Spirochäten, Wirkung von Leukocyten. 545
Spirochätosen, Immunität. 539
—, Infektionswege. 535
Staphylococcus parvulus, Vorkommen im Darme. 520
— pyogenes albus, Nitritbildung. 7
— — aureus, Bewegung. 183
— — —, Nitritbildung. 7
— — citreus, Nitritbildung. 7
Staphylokokken, Differentialdiagnose. 87
—, Komplementbindung. 87
Stechmücken, Vorkommen in Rumänien. 148
Stephanurus dentatus Diesing s. Strongylus pinguicola.
Streptococcus, Toxin. 147
—, Virulenz. 108
—, Wirkung auf Immunsera. 140
—, — von Immunserum. 133
— pyogenes, Bewegung. 183
— —, Nitritbildung. 7
Streptokokken-Toxin, Wirkung auf den Magensaft. 240
Strongylus pinguicola, Anatomie. 214
— —, Entwickelung. 223. 228
— — beim Schweine, path.-anat. Veränderungen. 225
— —, Vorkommen auf Java und Sumatra. 212
Stubenfliege s. Musca domestica.
Sturnus vulgaris, Wirt von Haploparaskis Dujardini. 436
Sublimat, Behandlung der Chorea. 100
Sumatra, Strongylus pinguicola, Auftreten desselben. 212
Syphilis bei Affen. 78
—, Cytorrhyctes luis als Erreger derselben. 68
—, Diagnose mittels Komplementbindung (Wassermann), Modifikation. 463
— bei Kaninchen. 78
—, Serumdiagnose mittels Magensafts. 463
—, Spirochaete pallida als Erreger derselben. 68
Taenia serrata- Nukleoproteid, Wirkung. 562
— solium- Nukleoproteid, Wirkung. 561
Tänien, Antifermente derselben. 557
—, Toxizität. 548
—, Vogel-, Mittelrußlands. 436
Taeniorhynchus richardii, Vorkommen in Rumänien. 153
Tetrao urogallus, Wirt von Davainea globocaudata. 436
Theobaldia nemorosa, Vorkommen in Rumänien. 153
Totanus ochropus, Wirt von Dilepis ochropodis n. sp. 436
Toxin des Bac. coli, Wirkung auf Arterien. 571
— des Bac. coli, Wirkung auf Magensaft. 240
— des Bac. coli, Wirkung auf Venen. 573
— des Bac. dysenteriae und seine Antikörper. 27
— des Bac. influenzae, Wirkung auf Arterien. 568
— des Bac. influenzae, Wirkung auf Magensaft. 239
— des Bac. influenzae, Wirkung auf Venen. 572. 573
— des Bac. typhi, Wirkung auf Arterien. 571
— des Bac. typhi, Wirkung auf Magensaft. 240
— des Pneumococcus. 145
— des Streptococcus. 147
—, Streptokokken-, Wirkung auf den Magensaft. 240
Tropen-Pemphigus, Aetiologie. 493
Trypanosoma brucei, Uebertragung durch Cimex lectular. 82
— equiperdum, Wirkung von Leukocyten. 546
—, Wirkung von Leukocyten. 546
Trypanosomiasis, Uebertragung durch Cimex lectul. 82
Tuberkulin, Albumose als wirksamer Bestandteil. 447
—, Komplementbindung. 455
— zur Tuberkulosediagnose. 451
Tuberkulinreaktion, konjunktivale, zur Tuberkulosediagnose. 451
Tuberkulose, Albumosen, Wirkung auf den tuberkulösen Organismus. 447
—, Diagnose mittels Tuberkulins. 451
—, Immunisierung mit tuberkul. Lymphdrüsenextrakten. 366
—, Komplementbindung. 455
— der Lymphdrüsen. 366
—, Ophthalmoreaktion mit Albumose. 450
Turdus iliacus, Wirt von Dilepis brachyarthra. 436
— merula, Wirt von Dilepis brachyarthra. 436
— musicus, Wirt von Choanotaenia microphallos. 436
— —, — von Dilepis brachyarthra. 436
— pilaris, Wirt von Dilepis brachyarthra. 436
— viscivorus, Wirt von Dilepis brachyarthra. 436
— —, — von Hymenolepis serpentulus 436
Tuscheverfahren zur Geißeldarstellung. 472
— zur Kapseldarstellung. 477
— Verwendbarkeit. 472
Typhus abdominalis s. a. Bacillus typhi.
— —, Bakteriurie. 301
— —, Diagnose, bakteriol. 471
— —, Verbreitung durch Bacillenträger. 306
— —, — durch Milch. 290
— —, Ziegeninfektion. 290

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ueberempfindlichkeit, Antianaphylaxie. 244
— gegenüber Bakterien. 269
— gegenüber Eiweiß. 242
—, Immunisierung. 244
— durch Magensaft Krebskranker. 442
— gegenüber Milzbrandserum. 261
—, passive. 243
— gegenüber Pferdeserum. 263
— gegenüber Serum. 242
—, Spezifizität. 243
—, Symptome. 246
—, Theorie. 248
—, Uebertragung. 243
Ulcus corneae durch Bac. suisepticus verurs. 346
— molle, Verimpfbarkeit auf die Kaninchenhornhaut. 433
— venerum s. Ulcus molle.
Vaccine, Aetiologie. 79. 80
—-Körperchen. 79
Vagina-Schleimhaut, Durchgängigkeit für Sp. duttoni. 536
Vanellus cristatus, Wirt von Choanotaenia variabilis. 436
Variation bei Bakterien. 385
Variola, Aetiologie. 402
—, Cytoryctes guarnieriani, Rolle bei derselben. 409
—-Körperchen. 405
—-Virus, Filtrierbarkeit. 403
— —, Hornhautinfektion bei Kaninchen. 404
Venen, Wirkung des Coli-Toxins. 573
—, — des Influenza-Endotoxins. 572. 573
—, — von Influenza-Serum. 572
Verdauungskanal, Durchgängigkeit für Spirochaete duttoni. 538
Vibrio cholerae, Anreicherung durch Blutalkaliagar. 371
— —, Bewegung. 183
Vibrio cholerae, Differentialdiagnose von Vibrio El Tor. 289
— —, hämolyt. Wirkung. 289
— —, Nährboden, Elektiv- (Blutalkaliagar). 371
— —, Nitritbildung. 1. 11
— El Tor, Differentialdiagnose von Vibrio cholerae. 289
— — —, hämolyt. Wirkung. 289
— metschnikoffi, Bewegung. 183
— —, Nitritbildung. 11
— prior-finkleri, Bewegung. 183
Vibrionen, Nitritbildung. 11
Virulenz des Pneumococcus. 108
— des Streptococcus. 108
Vogel-Darmparasiten. 436
—-Tänien Mittelrußlands. 436
Wanze s. Cimex lectularius.
Wurst, Bac. paratyphi in derselben. 320. 329. 340
Wut, Gefährlichkeit der Pasteurschen Behandlung. 154
—, Hypophyse, Virulenz derselben. 173
—, Immunisierung. 154. 392. 393
—, Inkubation beim Menschen. 393
— der Mäuse. 397
—, Mortalität beim Menschen. 393
—, Narben (Biß-), Virulenz derselben. 392
—, Nebennieren, Virulenz derselben. 173
—, Negrische Körperchen, Vorkommen. 173
—, Virulenz der Bißnarben. 392
—-Virus, Virulenz für weiße Mäuse bei subkut. Applikation. 397
z-Bacillus s. Bacillus, z-.
Zählapparat für Bakterien. 478
Ziegen, Typhus abdominalis-Infektion. 290
Zytolysine, Bildungsstätte. 577. 627
—, Bildungsweise. 577. 627
— und Jod. 605
— und Schilddrüse. 589

III. Verzeichnis der Abbildungen.

Anomotaenia rustica n. sp., Anatomie. 442
Apparat zur Formaldehydbereitung. 177—179
—, Keimzähl-. 479
Bacillus faecalis alcaligenes, Morphologie. (Taf.) 471
— paratyphi, Geißelzopf. (Taf., Fig. 3.) 478
— proteus, Geißelzopf. (Taf., Fig. 4.) 478
— typhi, Geißelzopf. (Taf., Fig. 1, 2.) 478
— —, Kapselbildung. (Taf.) 499
Bakterien-Zählapparat. 479
Betten, Himmel- der Fischer Rumäniens. 150
Blut-Filarie des Pferdes. (Taf.) 85. 87
Cytorrhyctes guarnieriani. 411
— luis, Morphologie. (Taf.) 77. 81
Dilepis caprimulgina n. sp., Anatomie. 437
Dilepis cypselina n. sp., Anatomie. 438
— monedulae n. sp., Anatomie. 439
— ochropodis n. sp., Anatomie. 440
Filarie des Pferdes. (Taf.) 85. 87
Formaldehydbereitungsapparat. 177—179
Geißelzopf bei Bac. paratyphi. (Taf., Fig. 3.) 478
— bei Bac. proteus. (Taf., Fig. 4.) 478
— bei Bac. typhi. (Taf., Fig. 1, 2.) 478
Herpetomonas muscae domesticae, Morphologie, Entwickelung etc. (Taf. I, II.) 535
Himmelbetten der Fischer Rumäniens. 150
Kapseln, Bildung bei Bac. typhi. (Taf.) 499
Keimzählapparat. 479
Küstenfieber der Rinder, Milztupfpräparat. (Taf. I—III.) 432

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Leptomonas muscae domesticae, Morphologie, Entwickelung etc. (Taf. I, II.) 535
Mikrofilarie des Pferdes. (Taf.) 85. 87
Octosporea muscae domesticae, Entwickelung, Morphologie etc. (Taf. II.) 535
Platinnadeln. 181. 510. 511
Pipette, selbstsaugende. 575
Piroplasma parvum. (Taf. III, Fig. 6.) 432
Piroplasmose, Rinder-, Milztupfpräparat. (Taf. I—III.) 432
Plasmakugeln. (Taf. II; Taf. III, Fig. 5.) 432
Ratte, Rhinosklerom. 485
Rhinosklerom bei Ratten. 485
Rinder-Piroplasmose, Milztupfpräparat. (Taf. I—III.) 432
Sclerostoma pinguicola s. Strongylus pinguicola.
Strongylus pinguicola, Anatomie, Entwickelung. 216. 217. 223. 224
Sümpfe in Rumänien. 151
Variola-Körperchen. 406. 407. 411
—-Virus, Morphologie. 406. 407. 411
Zählapparat für Bakterien. 479

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena — 3872

Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

G. E. STECHERT & Co
(ALFRED HAFNER)
NEW YORK

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 056356915

Generated on 2019-09-14 19:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112056356915
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN